UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1955 – N° 85

LES ANTICORPS ANTITRÉPONÉMIQUES

INTERPRÉTATION DES TESTS IMMUNOLOGIQUES AU COURS DE L'INFECTION SYPHILITIQUE

Travail effectué au Laboratoire de Sérologie,
sous la direction de M. le Professeur R. PAUTRIZEL,
avec l'aide de l'Institut National d'Hygiène (Professeur BUGNARD)
et du Fonds de Recherches de la Caisse Nationale de la Sécurité Sociale

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement le Lundi 18 Juillet 1955

PAR

Françoise-Marie SZERSNOVICZ
née LÉGLISE

LICENCIÉE ÈS SCIENCES PHYSIQUES
DIPLÔMÉE D'ÉTUDES SUPÉRIEURES DE SCIENCES PHYSIQUES
CERTIFIÉE D'ÉTUDES SPÉCIALES
DE SÉROLOGIE APPLIQUÉE AU DIAGNOSTIC DES MALADIES VÉNÉRIENNES
ASSISTANTE A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

Née à Bordeaux (Gironde) le 11 Février 1920.

Examinateurs de la Thèse

MM. PAUTRIZEL, professeur..... *Président*
JOULIA, professeur..... *Juges*
TAYEAU, professeur..... *Juges*
MOUSTARDIER, professeur.....

BORDEAUX
IMPRIMERIE E. DROUILLARD
3, PLACE DE LA VICTOIRE

1955

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1955 — N° 85

LES ANTICORPS ANTITRÉPONÉMIQUES

INTERPRÉTATION DES TESTS IMMUNOLOGIQUES AU COURS DE L'INFECTION SYPHILITIQUE

Travail effectué au Laboratoire de Sérologie,
sous la direction de M. le Professeur R. PAUTRIZEL,
avec l'aide de l'Institut National d'Hygiène (Professeur BUGNARD)
et du Fonds de Recherches de la Caisse Nationale de la Sécurité Sociale

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement le Lundi 18 Juillet 1955

PAR

Françoise-Marie SZERSNOVICZ
née LÉGLISE

LICENCIÉE ÈS SCIENCES PHYSIQUES
DIPLÔMÉE D'ÉTUDES SUPÉRIEURES DE SCIENCES PHYSIQUES
CERTIFIÉE D'ÉTUDES SPÉCIALES
DE SÉROLOGIE APPLIQUÉE AU DIAGNOSTIC DES MALADIES VÉNÉRIENNES
ASSISTANTE A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

Née à Bordeaux (Gironde) le 11 Février 1920.

Examinateurs de la Thèse

MM. PAUTRIZEL, professeur..... *Président*
JOULIA, professeur.....
TAYEAU, professeur..... *Juges*
MOUSTARDIER, professeur.....

BORDEAUX
IMPRIMERIE E. DROUILLARD
3, PLACE DE LA VICTOIRE

1955

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

DOYENS HONORAIRES : MM. DUPÉRIÉ, CHELLE.
DOYEN : M. PORTMANN. — **ASSESSEUR** : M. SIGALAS.

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. A. MANDOUL, ANDÉRODIAS, ROCHER, LANDE, DUVERGEY, CARLES, LEURET, PÉRY, CHARRIER, DUBREUIL, CRUCHET, PERRENS

PROFESSEURS :

	MM.
Clinique médicale	CREYX, BROUSTET
Clinique chirurgicale	PAPIN
Clinique d'accouchements	MASSÉ
Clinique gynécologique	RIVIÈRE
Anatomie pathologique et microscopie clinique	MAGENDIE
Anatomie	DE GRAILLY
Anatomie générale et histologie	DUFOUR
Hygiène et Clinique de la tuberculose	MAYER
Médecine légale et médecine du travail	PIÉCHAUD
Electroradiologie et clinique d'électricité médicale	DERVILLÉE
Chimie	REBOUL
Matière médicale	MESNARD
Pharmacie	GOLSE
Physiologie	VITTE
Clinique médicale des maladies des enfants	FABRE
Zoologie et parasitologie	FONTAN
	SIGALAS

	MM.
Pathologie générale et expérimentale	SARIC
Clinique ophtalmologique	BEAUVIEUX
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	POUYANNE
Clinique médicale et des maladies infectieuses	AUBERTIN
Chimie biologique et médicale	TAYEAU
Physique médicale et pharmaceutique	PIFFAULT
Médecine coloniale et Clinique des maladies exotiques	BONNIN
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	JOULIA
Clinique des maladies des voies urinaires	DARGET
Clinique des maladies nerveuses et mentales	DELMAS-MARSALET
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	PORTMANN
Toxicologie et hygiène appliquée	CASTAGNOU
Clinique odonto-stomatologique	DUBECQ
Botanique et cryptogamie	GIRARD
Thérapeutique	F.-J.TRAISSAC
Hydrologie thérapeutique et climatologie	DUBARRY

PROFESSEUR A TITRE PERSONNEL :

M. BLANQUET (Section Pharmacie)

PROFESSEURS SANS CHAIRE :

MM. MAHON (Obstétrique), PAUTRIZEL (Parasitologie), Mlle ROUGIER (Physiologie), M. MOUSTARDIER (Bactériologie)

MAITRES DE CONFÉRENCES AGRÉGÉS :

	MM.
Anatomie pathologique	LÉGER
Anatomie	RIGAUD
Biochimie médicale	NEUZIL
Pathologie expérimentale	FAURE

	MM.
Pharmacie (1re Section)	R. GOLSE
Pharmacie (2e Section)	MASQUELIER, QUILICHINI
Pharmacie (3e Section)	CAZAUX

CHARGÉ DES FONCTIONS DE MAITRE DE CONFÉRENCES AGRÉGÉ :

M. STOLL (Histologie)

AGRÉGÉS EN EXERCICE :

	MM.
Médecine générale	BERGOUIGNAN, LENG-LÉVY, MORETTI, LAVIGNOLLE
Chirurgie générale	LAUMONIER, CHAVANNAZ, VILLAR, TINGAUD, DEPAULIS
Obstétrique	CHASTRUSSE, FAUGÈRE

	MM.
Ophtalmologie	BESSIÈRE
Oto-rhino-laryngologie	DESPONS
Dermatologie et syphiligraphie	LE COULANT
Pédiatrie et puériculture	VERGER
Médecine légale et médecine du travail	L'ÉPÉE
Electro-radiologie	LACHAPÈLE
Odonto-stomatologie	BENOIT
Urologie	LANGE

COURS COMPLÉMENTAIRES :

	MM.
Médecine opératoire	LAUMONIER
Accouchements	CHASTRUSSE
Puériculture	VERGER, PÉRY
Législation pharmaceutique	COUSTOU
Anatomie	CABANIÉ
Cryptogamie	LAUBIE
Obstétricie sociale	MAHON

	MM.
Organographie et physiologie végétale	TEMPÈRE
Chimie biologique analytique	MARQUEVIELLE
Chimie analytique	BABIN
Pathologie chirurgicale	LAUMONIER, VILLAR
Zoologie pharmaceutique	BAILENGER
Physiologie	BENELLI
Toxicologie et Hygiène	Mlle LARCEBAU

Le Secrétaire principal de la Faculté : GAYRAUD

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

MEIS ET AMICIS

A NOS JUGES

MONSIEUR LE PROFESSEUR G. MOUSTARDIER

MÉDECIN DES HÔPITAUX COLONIAUX

CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

MÉDAILLE DE LA RÉSISTANCE FRANÇAISE

MÉDAILLE COLONIALE

MÉDAILLE DES ÉPIDÉMIES

OFFICIER D'ACADÉMIE

CHEVALIER DU MÉRITE MARITIME

MONSIEUR LE PROFESSEUR F. TAYEAU

PROFESSEUR DE CHIMIE BIOLOGIQUE ET MÉDICALE

DOCTEUR ÈS SCIENCES

OFFICIER D'ACADÉMIE

MONSIEUR LE PROFESSEUR P. JOULIA

PROFESSEUR DE CLINIQUE DES MALADIES CUTANÉES ET SYPHILITIQUES

EXPERT DE L'ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ

CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

COMMANDEUR DE L'ORDRE DE LA SANTÉ PUBLIQUE

OFFICIER DE L'INSTRUCTION PUBLIQUE

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR R. PAUTRIZEL

DOCTEUR ÈS SCIENCES

DIRECTEUR DU LABORATOIRE DÉPARTEMENTAL DE SÉROLOGIE

EXPERT DE L'ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ

CROIX DE GUERRE 1939-1945

OFFICIER D'ACADÉMIE

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547324_0039

PREFACE

C'est un agréable devoir de témoigner notre gratitude à tous ceux qui nous ont aidé au cours de notre carrière.

A nos Maîtres de la Faculté des Sciences, et particulièrement à Monsieur le Professeur Quelet, nous devons notre formation scientifique.

Mais c'est l'enseignement remarquable de Monsieur le Professeur Tayeau, chargé à cette époque du Certificat de Chimie Biologique, qui nous fit découvrir tout le charme que peuvent présenter les problèmes biologiques.

Le hasard nous a permis alors d'entrer au Laboratoire de Médecine Expérimentale de la Faculté et d'entreprendre nos études médicales. Des événements inattendus nous ont obligée à changer notre orientation. Grâce à la confiance affectueuse que beaucoup de nos Maîtres nous ont témoignée à ce moment difficile, nous avons pu poursuivre nos études et commencer des recherches au Laboratoire de Sérologie.

Nous y avons trouvé chaque année des moniteurs dévoués qui ont allégé la tâche d'enseignement dont nous sommes chargée. Le personnel du Centre de Prophylaxie, Madame Couthenx et Mademoiselle Refouil ont beaucoup aidé à la réalisation de ce travail; nous les en remercions. Madame Rivasseau a su, avec intelligence et méthode, nous apporter une collaboration scientifique précieuse ainsi qu'une amitié à laquelle nous sommes sensible.

Souvent obligée de faire appel à d'autres Laboratoires, nous avons toujours trouvé l'accueil le plus aimable et l'entr'aide la plus complète; que tous veuillent bien trouver ici l'expression de notre cordiale reconnaissance.

Dès notre arrivée à la Faculté, Monsieur le Professeur Mayer s'est intéressé à nous. En toute circonstance et avec la plus extrême simplicité, il s'est montré un Maître bienveillant et très compréhensif; qu'il soit persuadé de notre profond attachement.

Témoin de nos difficultés, Monsieur le Professeur Moustardier s'est toujours employé à les alléger. Ses conseils éclairés, ainsi que les marques de sympathie qu'il veut bien nous témoigner, nous sont extrêmement précieux.

Nous sommes heureuse de retrouver parmi nos Juges Monsieur le Professeur Tayeau. L'amitié qu'il n'a jamais cessé de nous témoigner au cours de nos études est pour nous un grand honneur.

Monsieur le Professeur Joulia nous a toujours réservé l'accueil le plus affable. La confiance qu'il a bien voulu nous accorder en nous choisissant parmi ses collaborateurs, nous a toujours profondément touchée. Qu'il soit assuré de notre parfait dévouement.

A notre Président, Monsieur le Professeur Pautrizel, nous devons ce travail qui n'a de valeur que par la collaboration constante qu'il n'a cessé de nous apporter au cours de sa réalisation. Nous le remercions très sincèrement de tout ce qu'il a fait pour nous pendant nos études, et nous sommes heureuse de lui témoigner aujourd'hui notre profonde gratitude. Nous souhaitons d'être toujours à la hauteur de la tâche qu'il voudra bien nous confier.

Nous tenons enfin à remercier Monsieur le Professeur Sigalas pour la vigilance paternelle qu'il nous a toujours témoignée. Nous n'oublierons jamais le soutien qu'il nous a apporté en maintes circonstances et qui nous a été d'un très grand réconfort. Qu'il nous soit permis, à la veille de l'élection du Doyen, de lui souhaiter, de tout cœur, un large succès.

LES ANTICORPS ANTITRÉPONÉMIQUES

INTERPRÉTATION DES TESTS IMMUNOLOGIQUES AU COURS DE L'INFECTION SYPHILITIQUE

INTRODUCTION

Si la syphilis, longtemps considérée comme fléau social, tend à diminuer aujourd'hui [30], c'est qu'à côté d'un antibiotique actif le syphiligraphe a pu étayer diagnostic et traitement par des réactions sérologiques.

Le diagnostic clinique, possible à certains stades de la maladie, ne peut souvent être affirmé qu'avec l'aide du laboratoire. En effet, les lésions imputées généralement à cette infection ne sont pas toujours spécifiques, et même, dans un grand nombre de cas, la syphilis évolue sans manifestations apparentes.

Les tests biologiques couramment utilisés dans les maladies infectieuses sont ici bien limités : l'examen microscopique du germe pathogène n'est possible qu'à la période primaire, et encore est-il difficile à identifier. Son polymorphisme, révélé actuellement [26, 109] par les microscopes à contraste de phase et électronique, laisse à penser combien sont précaires les diagnostics basés sur la recherche des formes spiralées par coloration ou à l'ultra-microscope. Sa culture *in vitro* a été jusqu'ici impossible. Les tests allergiques ne se montrent positifs que chez les syphilitiques anciens [23, 72, 48]. Seul n'est vraiment d'une pratique courante que le diagnostic indirect permettant de

mettre en évidence les anticorps élaborés par l'organisme parasité.

Ce « diagnostic sérologique » pratiqué depuis 1906 a, depuis une dizaine d'années, considérablement changé d'aspect. Pendant longtemps il consistait à détecter seulement la réagine syphilitique. Dans ce domaine, des progrès concernant les antigènes et les réactions elles-mêmes ont permis d'acquérir des résultats satisfaisants, tant au point de vue sensibilité que spécificité. Cependant, on compte encore avec ces tests un petit nombre de fausses positives biologiques [78] qui ont amené les sérologistes à étendre l'éventail de recherche des anticorps élaborés. En effet, le tréponème, comme tout micro-organisme, peut être considéré comme formé par l'ensemble de plusieurs fractions antigéniques provoquant chacune la formation d'anticorps. La réagine est l'anticorps élaboré vis-à-vis de la fraction lipidique du tréponème, mais cette fraction se retrouvant parfois dans la nature, peut sensibiliser un organisme non syphilitique et provoquer l'apparition de fausses réactions positives. D'où l'intérêt de confirmer le diagnostic de syphilis par la mise en évidence des autres anticorps élaborés vis-à-vis du tréponème.

C'est à l'école autrichienne que l'on doit l'idée d'avoir, dans les réactions sérologiques classiques, substitué à l'antigène lipoïdique, une suspension de tréponèmes de culture non pathogène, mais de constitution supposée voisine de celui-ci, permettant ainsi de détecter des anticorps différents de la réagine.

Cependant, malgré la diversité des réactions ainsi proposées, il semblait à certains qu'une réaction ne serait vraiment spécifique que si l'antigène était le tréponème pathogène lui-même. Des recherches entreprises dans ce sens ont abouti au « test d'immobilisation » du tréponème mis au point par Nelson en 1948. Ce test, spécifique du groupe des tréponématoses, quoiqu'ayant déjà subi de nombreuses modifications, reste d'exécution très délicate.

Son utilisation clinique ne peut qu'être limitée à des cas spéciaux, où la clinique et la sérologie classique sont en désaccord.

Devant la diversité des tests proposés, parfois en désaccord entre eux, parfois en désaccord avec les données cliniques, le praticien peut être perplexe. Aussi, nous avons essayé, grâce à l'étude d'un grand nombre de dossiers choisis pour leur intérêt clinique ou biologique, de dégager une interprétation des résultats trouvés discordants. D'autre part, l'interrogatoire des sujets atteints d'une telle maladie étant parfois suspect, il nous a paru intéressant de confirmer, par l'expérimentation chez l'animal, certains des résultats obtenus en syphilis humaine.

Ce travail comprend trois parties :

Les différents anticorps antitréponémiques, où seront exposés les conceptions actuelles sur les tests immunologiques de la syphilis;

Les anticorps au cours de la syphilis humaine, où les résultats comparés des différents tests seront interprétés en fonction des données cliniques;

Les anticorps au cours de la syphilis expérimentale.

PREMIÈRE PARTIE

LES DIFFÉRENTS ANTICORPS ANTITRÉPONÉMIQUES

DÉTECTION ET ÉVALUATION

CHAPITRE PREMIER

LA RÉAGINE ET LA SÉROLOGIE CARDIOLIPIDIQUE

I. — HISTORIQUE

Tandis que Bordet et Gengou avaient mis au point, depuis 1901 [13], une technique permettant de mettre en évidence les anticorps présents dans le sérum au cours des maladies infectieuses, Wassermann eut l'idée, en 1906, d'appliquer cette réaction à la syphilis [131]. Devant l'impossibilité d'utiliser comme antigène une culture de tréponèmes, il employa un extrait de foie de fœtus hérédo-syphilitique, organe particulièrement riche en spirochètes. C'est ainsi que naquit la première réaction de fixation de complément ou *réaction de Bordet-Wassermann*. C'est elle qui devait rester l'application la plus importante de la loi de Bordet et Gengou et ouvrir le chemin à l'immense domaine de la sérologie de la syphilis.

Mais, alors que cette nouvelle technique entrait juste dans la pratique courante, Marie et Levaditi [71], Landsteiner [64] constataient que l'on obtenait exactement les mêmes résultats si, au lieu d'utiliser des extraits de foie hérédo-syphilitique, on utilisait des extraits aqueux ou alcooliques d'organes absolument indemnes de syphilis. Ces antigènes contenaient des substances de nature lipoïdique.

Cette découverte ébranla quelque temps la notion de spécificité de la réaction elle-même, mais ayant déjà fait ses preuves, elle garda son crédit et elle fut considérée non plus comme une réaction immunologique mettant en évidence la formation d'un complexe antigène-anticorps, mais comme une réaction témoignant d'une modification plasmatique chez les sujets syphilitiques permettant la copulation des globulines syphilitiques avec les substances lipoïdiques. Le terme même de « sensibilisine spécifique » introduit jusqu'alors fit place au terme plus vague de « réagine », terme n'évoquant plus le fondement immunologique de la réaction. Et ce fut alors une floraison de réactions du même type, où chaque auteur cherchaît à améliorer la sensibilité, la spécificité et la facilité d'exécution [28]. Nous citerons les méthodes au sérum frais de Hecht (1909), les méthodes quantitatives de Calmette et Massol (1910), les antigènes purifiés de Noguchi (1911).

Parallèlement à la réaction de Wassermann, des recherches étaient faites (Mighaelis, 1907, etc.) pour appliquer à la syphilis des découvertes antérieures concernant le phénomène de floculation des sérums (Klaus, 1897, puis Nicolle et Bordet). Mais ce n'est qu'en 1917, avec les travaux de Meinicke [73] et de Sachs et Georgi, en Allemagne, et de Vernes [129] en France, que la réaction de floculation entra dans la pratique de la sérologie de la syphilis. Ces auteurs utilisaient des extraits similaires à ceux utilisés pour la réaction de fixation du complément et, favorisant le phénomène par divers adjuvants physiques, obtenaient une floculation visible soit au photomètre, au miroir grossissant ou même à l'œil nu. Les réactions de ce type furent nombreuses. Nous ne citerons que les plus connues : Kahn, Meinicke, Vernes [28].

Pendant plus de trente ans, les réactions de floculation et les réactions de fixation du complément utilisant des antigènes à base d'extraits lipoïdiques divers constituèrent toute la sérologie de la syphilis. Elles furent d'une aide

certaine pour le clinicien, mais restèrent toujours entâchées d'une certaine suspicion. Les progrès considérables apportés ces dernières années, concernant l'interprétation immunologique des réactions et l'utilisation de meilleurs antigènes, leur ont donné un nouvel essor.

II. — CONCEPTIONS ACTUELLES

A. — La réagine est un anticorps

Un principe fondamental admis maintenant de tous est que la réagine est une globuline anticorps, conception ancienne de Wassermann, remise en honneur à la faveur des traitements modernes. En effet, la stérilisation rapide de l'organisme par la pénicilline, stérilisation effectivement prouvée, entre autres par les tests éosinopéniques [61], ne permettait plus d'expliquer la positivité prolongée des réactions sérologiques. Alors que l'on sait qu'un organisme, longtemps imprégné par un antigène, continue à élaborer des anticorps pendant un certain temps après sa suppression, alors que l'on sait qu'il existe en biologie des réactions d'immunité croisée, pourquoi ne pas admettre que la réaction de Wassermann est une réaction immunologique, où l'anticorps est la réagine et où l'antigène est un lipide ayant une parenté étroite avec une fraction du tréponème pathogène. Cette conception, d'abord discutée, s'est affirmée peu à peu et s'est montrée féconde pour l'amélioration des tests et l'interprétation des résultats qu'ils donnaient.

B. — Les antigènes cardiolipidiques

Un progrès non moins grand fut le remplacement des antigènes empiriques, utilisés autrefois, par les « antigènes cardiolipidiques ». Le « cardiolipide » est un phospho-amino-lipide isolé par M. Pangborn (1941) [91, 92] à partir

du cœur de bœuf, puis par M. Faure [40, 41] à partir d'organes divers; ce lipide, associé à un mélange en quantité convenable de lécithine et de cholestérol, est doué d'activité sérologique. L'utilisation de ces antigènes cardiolipidiques a permis d'augmenter, d'une part, la *sensibilité* des réactions — leur composition étant équilibrée pour chaque réaction de façon à obtenir la réponse optimum —, d'autre part, la *spécificité,* les constituants, étant des produits purifiés, réduisent la possibilité de fausses positives. Enfin, ces préparations sont pratiquement standardisées, ce qui permet la *reproductibilité* exacte des tests les utilisant.

C. — Techniques

L'amélioration des antigènes n'a de valeur que si la technique utilisée est capable elle aussi de présenter ces mêmes qualités; or, il en est de trop nombreuses pour qu'elles soient parfaites. On doit noter dans ce domaine un progrès sensible, dû principalement au fait que les réactions sérologiques tiennent compte plus qu'autrefois des principes immunologiques qui les régissent (phénomène de zone, loi de suppléance), qu'elles utilisent le moins possible de protéines étrangères susceptibles de déséquilibrer la réaction, qu'elles utilisent un complexe hémolytique en quantité variable, mais toujours titré soigneusement, enfin que les manipulations ont été très simplifiées et les lectures améliorées (exemple Kahn et Kline). Nous n'envisagerons ici que les réactions utilisées pour notre travail :

1° *Réaction de fixation du complément de Kolmer* (*) : réaction à titrage direct du complément utilisant un excès de complexe hémolytique (deux unités), mais ce défaut de sensibilité étant compensé par l'utilisation d'une quantité faible d'hématies et par une fixation longue, mais plus complète, à basse température.

(*) Pour ces réactions, nous utilisons les antigènes cardiolipidiques commercialisés par l'Institut Pasteur de Paris, et opérons rigoureusement

2° *Réactions de micro-agglutination de Kline* (*) *et du V. D. R. L.* (*) : réactions de floculation sur lame, rapides, à lecture facile au microscope, pour lesquelles seule diffère la préparation extemporanée de la suspension antigénique. Cette suspension, mélange de lécithine, cardiolipide et cholestérol, se faisant en deux temps dans la réaction de Kline, permet plus de reproductibilité que celle du V. D. R. L. Ces deux réactions se montrent plus sensibles au phénomène de zone que celle de Kolmer [59].

Ces réactions de Kline, V. D. R. L. et Kolmer, utilisant des antigènes cardiolipidiques, sont des réactions dont la sensibilité, la spécificité et la fidélité ne peuvent se comparer avec certaines, malheureusement encore utilisées, telles que les réactions de Hecht au sang frais, Calmette et Massol, Kahn, Meinicke. Ce seront seulement les premières qui constitueront pour nous la « sérologie cardiolipidique ».

D. — Les tests quantitatifs

Le test qualitatif, s'il peut être une aide pour un diagnostic, devient insuffisant lorsqu'il s'agit de suivre l'évolution d'un malade traité [54, 55, 56, 58]. Les notations en croix, les échelles d'hémolyse ou les réactions quantitatives utilisées par certains (Vernes, Calmette et Massol) ne peuvent être retenues. Elles sont en défaut lorsqu'il s'agit de sérums fortement chargés en réagine, car elles ne tiennent aucun compte du phénomène de zone [97], c'est-

---

suivant sa technique qui est sensiblement celle indiquée par les auteurs initiaux :

Kolmer & Boerner. — Approved Laboratory Technic. Appleton Century Company, New-York - London, 1945, 4e édit.

Kline (B. S.). — Standard Kline test for Syphilis (Cardiolipin, lecithin, antigen). Mount Sinaï Hospital, Cleveland 6, Ohio, U. S. A.

Harris & Coll. — Reaction du Venereal-Disease Research Laboratory (U. S. Marine Hospital, Staten Island 4, New-York). *J. Ven. Dis. Inform.* 1946, **27,** 169; 1947, **28,** 249; 1948, **29,** 72 et 313.

(*) *Cf.* note ci-dessus.

à-dire de l'inhibition de la réaction par un trop grand excès d'anticorps. Seules les réactions quantitatives utilisées actuellement, qui consistent à chercher la plus forte dilution de sérum qui donne encore une réaction positive, peuvent donner des résultats proportionnels à la quantité d'anticorps contenue dans le sérum. Toute bonne réaction peut être utilisée pour titrer un sérum, pourvu qu'elle soit fidèle. Néanmoins, les réactions de floculation, en particulier la réaction de KLINE, sont, par leur fidélité d'exécution, plus indiquées que les réactions de fixation du complément.

⁂

Ces réactions sérologiques détectant la réagine syphilitique sont celles classiquement connues sous le nom de « B.-W. », et exigées par les services sociaux en vue de dépistages systématiques. La loi impose au moins une réaction de fixation du complément au sérum chauffé et une réaction de floculation. Nous pensons qu'il serait bon d'imposer également l'utilisation d'antigènes cardiolipidiques et de réactions quantitatives.

CHAPITRE II

LES ANTICORPS ANTITRÉPONÈME DE CULTURE

I. — HISTORIQUE

Déjà, en 1929, Gaethgens [45], remplaçant dans les réactions sérologiques les antigènes à base d'extrait d'organe par une suspension de tréponèmes de culture non pathogène (souche Reiter), montra la présence dans le sérum syphilitique d'un anticorps différent de la réagine. En 1940, Eagle et Hogan [37], confirmant ces travaux, concluent à l'existence dans le tréponème de deux fractions antigéniques : l'une de nature lipidique, à activité sérologique analogue aux lipides extraits d'organes, et l'autre véritablement spécifique du tréponème. Mais ce sont surtout les auteurs italiens (d'Alessandro et son école), à qui l'on doit d'avoir montré tout l'intérêt que présentait l'utilisation de telles suspensions de tréponèmes comme réactif antigénique pour les réactions de fixation du complément.

Ces auteurs ont montré [4, 101, 102] que trois fractions antigéniques sont présentes dans le tréponème de Reiter :

Une fraction protidique : obtenue par précipitation du lysat de tréponèmes par le sulfate d'ammonium : *thermolabile;*

Une fraction polysaccharidique : obtenue par élimination de la fraction protidique et purification à l'alcool, formée de glucose, aldose, acides uroniques : *thermostable;*

Une fraction lipidique : obtenue par extraction alcoolique, d'activité sérologique superposable aux extraits d'organes et au cardiolipide.

A chaque fraction antigénique correspond dans le sérum syphilitique un anticorps différent.

II. — TRAVAUX ACTUELS

L'identification de ces trois anticorps n'a été rendue possible d'une façon pratique que grâce à l'utilisation d'une souche Reiter, sérologiquement dépourvue d'antigène lipidique. La suspension de tels tréponèmes permet de détecter les anticorps antiprotidiques et antipolyosidiques. Cette même suspension, chauffée une heure à 100°, permettrait, par destruction de l'antigène protéique, de détecter seul l'antigène polyosidique. Comme, d'autre part, il n'a jamais été constaté, par l'auteur, d'anticorps antipolyosidiques sans qu'il y ait également l'anticorps antiprotéique, toute cette sérologie nouvelle consisterait à détecter :

— Avec l'antigène suspension de tréponèmes :
L'anticorps antiprotidique;

— Avec l'antigène suspension de tréponèmes chauffée :
L'anticorps antipolyosidique;

— Avec l'antigène lipidique :
L'anticorps antilipidique.

La technique utilisée par Puccinelli [101] est celle de Bordet-Wassermann classique.

III. — TECHNIQUE UTILISÉE (*)

Reprenant ces travaux, et afin de comparer la valeur antigénique du tréponème de culture et du cardiolipide,

(*) Au cours de notre travail, il a été utilisé la suspension de tréponème de culture de l'Institut sérothérapique de Milan, commercialement appelée « Pallignost ».

nous avons préféré utiliser la même technique de Kolmer [98] après avoir naturellement titré ce nouveau réactif en vue de cette technique (*).

Un tel antigène, s'il apporte la possibilité d'élargir le champ d'action du séro-diagnostic, comporte l'inconvénient d'être hétérogène. Les tréponèmes s'agglutinent et confèrent à ces suspensions une certaine instabilité qui introduit des variations dans la sensibilité des tests utilisés. D'Alessandro [2, 3], Fromm [44], nous-même [100], avons cherché à utiliser, à la place de suspension, d'une part un extrait total obtenu par lysat, d'autre part un extrait protéique. Ces extraits se sont montrés plus actifs que les suspensions elles-mêmes. Nous espérons pouvoir, par leur utilisation systématique, obtenir des résultats plus constants que par les suspensions.

⁂

Si la recherche de ces anticorps complète la sérologie classique, il n'en est pas moins vrai que le tréponème de culture, non virulent, est différent du tréponème responsable de l'infection, et l'on peut penser qu'il y aurait une plus grande spécificité de la part de réactions immunologiques l'utilisant directement.

(*) Le titrage d'antigène, en vue de la réaction de Kolmer, a montré que le « Pallignost » devait être utilisé à la dose de 0,1 cm³ pour 0,05 cm³ de sérum suspect.

CHAPITRE III

LE TEST D'IMMOBILISATION DU TRÉPONÈME (*)

I. — HISTORIQUE

L'étude des anticorps directement antitréponémiques a été entreprise depuis longtemps. Touraine, en 1912 [119], au cours de ses recherches sur la séro-agglutination des tréponèmes par les sérums syphilitiques, notait une immobilisation due à la présence d'anticorps syphilitiques. Plus tard, de nombreux auteurs, parmi lesquels il faut citer Turner [121], constataient, par inoculation à l'animal, la « séro-atténuation » des tréponèmes pathogènes par les sérums syphilitiques; ils montraient également le rôle du complément dans cette action. Mais ce n'est qu'en 1948 que l'on doit à Nelson et Mayer [82] d'avoir réalisé un milieu synthétique permettant une survie du tréponème suffisante pour permettre la réalisation *in vitro* d'une épreuve sérologique [84, 83, 35].

II. — PRINCIPE

Le principe est le suivant : si l'on ajoute à des tréponèmes maintenus en survie du sérum syphilitique et du

(*) Nous remercions le Docteur Durel et ses collaborateurs de leur aimable accueil au Laboratoire de l'Hôpital Saint-Lazare. Ils surent nous montrer les embûches du test de Nelson, et, nous fournissant la souche « Nichols » ainsi que les produits d'importation étrangère, nous permirent d'entreprendre ce travail.

complément, on constate microscopiquement, au bout d'un certain temps, leur immobilisation, alors qu'avec du sérum normal leur mobilité est parfaitement conservée. Mais si le principe en est simple, la réalisation l'est beaucoup moins.

III. — MILIEU DE SURVIE DU TRÉPONÈME

La composition du milieu permettant la survie du tréponème fut étudiée par Nelson [82, 85] qui, s'inspirant des travaux de Eagle et Steinman [38] sur les exigences biochimiques de la souche cultivable de *Treponema pallidum* de Reiter, mit au point en 1948 un milieu synthétique comprenant, à côté de principes nutritifs (vitamines, acides aminés, albumines de bœuf, ultra-filtrat), des stabilisateurs de *p*H (phosphate monopotassique et disodique, bicarbonate) et de *r*H (thioglycollate de sodium, glutathion, cystéine, pyruvate). L'anaérobiose en est complétée par l'atmosphère azote-gaz carbonique. Ce milieu complexe, formé de produits instables sensibles à l'oxydation, dont chacun, d'après l'auteur, devrait être dissous, stérilisé et conservé séparément et différemment, et dont le mélange extemporané devait se faire aseptiquement et dans un ordre rigoureux, était d'une préparation très délicate.

Diverses modifications ont été proposées. Déjà, en 1951, Nelson [83, 35] supprimait les vitamines et remplaçait l'albumine de bœuf par une fraction chimiquement définie [108], tandis que Thivollet et Rolland obtiennent les mêmes résultats avec une albumine humaine [114]. Saurino [111], en enrichissant le milieu en « ultra-filtrat », élimine le thioglycollate trop anticomplémentaire, tandis que Portnoy et ses collaborateurs obtiennent de meilleurs résultats en augmentant simultanément thioglycollate et complément [94]. Enfin, certains, simplifiant à l'extrême, utilisent un simple mélange eau physiologique-sérum de lapin [11, 106].

Ce milieu, évidemment très simple, présente le grave inconvénient pour la reproductibilité du test d'être plus sujet aux variations de composition que peuvent présenter les différents lots de sérum de lapin. Cette critique est encore plus valable pour le milieu de DELACRETAZ [25] à base d'embryon de souris. C'est pourquoi nous avons préféré pour notre travail conserver la formule modifiée de NELSON dont nous nous sommes attachée à simplifier le mode de préparation.

Les premiers essais consistaient à conserver uniformément toutes les solutions-mères à — 25°, et à faire et filtrer le mélange extemporanément. Puis, simplifiant encore, nous préparons actuellement un milieu stock par dissolution des constituants, filtration, puis conservation du milieu stérile soit par lyophilisation, soit en ampoules scellées gardées à — 25°. Les tests réalisés avec ces milieux nous ont donné après plus de quatre mois une survie identique à celle des milieux frais (*). Ainsi, ce milieu complexe devient aussi facile à réaliser que le simple mélange eau physiologique-sérum de lapin et il est de composition beaucoup plus constante.

(*) Préparation du milieu de survie du tréponème (325 cm³) :

1° Dissoudre 8 g d'albumine dans 220 cm³ d'eau physiologique, ajuster à *p*H 7;

2° Dissoudre :

Phosphate disodique cristallisé	1,44 g;
Phosphate mono-potassique cristallisé	0,20 g;
Eau distillée	80 cm³.

Ajouter, après dissolution :

Glutathion	0,12 g;
Chlorhydrate de cystéine	0,08 g;
Pyruvate de sodium	0,04 g;
Thioglycollate de sodium	0,60 g;
Bicarbonate de sodium	0,24 g;

puis :

Ultra-filtrat de sérum de bœuf	20 cm³;
Pénicillinase	5 cm³.

3° Mélanger 1 et 2, filtrer stérile, répartir en ampoules scellées, conserver à — 25°.

N. B. — Au moment où nous mettons sous presse, nous apprenons qu'AJELLO et PORTNOY [48] procèdent de façon similaire.

IV. — ORCHITE AIGUË PRÉCOCE DU LAPIN

Une autre difficulté surmontée par Nelson fut la sensibilisation *in vivo*. Les tréponèmes utilisés dans le test proviennent d'une orchite provoquée chez le lapin par inoculation intratesticulaire. Afin d'obtenir une orchite suffisamment riche avant que l'animal ait élaboré des anticorps capables de se fixer sur les spirochètes, Nelson, d'après les travaux de Magnuson [68], pratiqua des inoculations massives avec une souche d'origine humaine [33, 88], très virulente pour le lapin (souche Nichols). Dans ces conditions, l'orchite apparaissait généralement dans les six à huit jours suivants et, après quarante-huit heures d'évolution, le prélèvement permettait d'obtenir une suspension suffisamment riche de tréponèmes non sensibilisés.

En fait, les résultats ne sont pas toujours aussi satisfaisants. Si, pour des raisons pratiques, l'ablation du testicule se trouve retardée, si le lapin est bon producteur d'anticorps ou si l'infection est lente à se développer, il arrive que la survie *in vitro* soit diminuée par extraction simultanée de l'anticorps et du tréponème, rendant la suspension impropre au test. Pour permettre d'avoir les testicules « mûrs » au moment du besoin sans qu'une attente *in vivo* sensibilise les tréponèmes, Chorpenning [18] et Anderson [5] proposent leur ablation systématique au deuxième jour d'orchite et leur conservation par congélation rapide à — 60°. Cette technique a l'inconvénient de diminuer la survie initiale. D'autres auteurs ont préféré bloquer le système réticulo-endothélial, lieu de formation des anticorps : Turner [123, 122], Delamater [27] ont proposé l'administration de cortisone; Mayer et Seldeen (*) l'injection intraveineuse de moutarde à l'azote, tandis que Nelson [79] utilise l'irradiation aux rayons X (**).

(*) Communication personnelle des auteurs à Nelson [79].
(**) Quarante-huit heures avant l'inoculation, l'animal est soumis à

L'inoculum, dont la richesse est indispensable, est obtenu à partir d'une orchite d'un animal irradié ou non, ayant servi au test du jour, ou à partir d'un syphilome (*), par broyage à l'aide d'un appareil spécial, ou par agitation rapide du testicule coupé en tranches dans du sérum de lapin [14, 32]. Cet inoculum, additionné de 15 p. 100 de glycérine (**), peut être conservé par congélation à — 60°.

La technique d'irradiation préalable et celle de conservation de l'inoculum en milieu glycériné nous ont permis de réaliser les tests et les inoculations à jour fixe (douze et quatorze jours après l'inoculation) (***).

V. — RÉACTION

La pratique du test lui-même ne présente d'autres difficultés que les précautions d'*asepsie*. En effet, la réaction étant longue (dix-huit heures à 37°) et le milieu nutritif, les bactéries introduites au cours des manipulations perturberaient par leur développement la survie du tréponème et la fixation de l'anticorps. C'est pourquoi l'asepsie est de rigueur, ce qui oblige à stériliser séparément sérum, eau physiologique, instruments chirurgicaux et toute la verrerie, et à manipuler aseptiquement.

—

une séance d'irradiation totale de 600 r. Appareil à tension pulsatoire, alimentation sous 200 kw; intensité : 10 mA; filtration : 1 Cu + 1 Al; distance focus-peau : 80 cm; débit : 14 r/mn.

(*) Hampp [49] a pu, par lyophilisation de la totalité du testicule, conserver la virulence du tréponème, mais la durée d'incubation est alors allongée de plusieurs jours.

(**) Technique utilisée par H. Hollander et E. E. Nell, signalée par Turner dans : International Treponematosis Laboratory Center. The Johns Hopkins University. Annual Report of activities for period july 1-1952 to june 30-1953.

(***) Programme hebdomadaire réalisé au Laboratoire de Sérologie de Bordeaux :

Lundi : irradiation; test (lapin n° 1 irradié, inoculé depuis douze jours);

Mardi : lecture;

Mercredi : test (lapin n° 2 irradié, inoculé depuis quatorze jours); inoculation des animaux irradiés le lundi précédent, avec l'inoculum du lapin n° 2 ou, à défaut avec un inoculum congelé;

Jeudi : lecture.

La suspension de tréponème est obtenue en agitant le testicule coupé en tranches dans le milieu de survie, en atmosphère azote-gaz carbonique. Cette agitation, qui doit être douce, peut se faire à 37° [84], à la température du laboratoire ou en glacière [83]. Elle est d'autant plus longue que la température est plus basse, l'extraction longue, à basse température, ayant l'avantage de permettre, en même temps que le tréponème, le passage d'une grosse quantité de suc testiculaire augmentant la survie. Pour des raisons pratiques, nous avons préféré l'extraction à la température du laboratoire, et obtenons en trois quarts d'heure une suspension plus ou moins riche servant d'antigène.

Les proportions relatives des constituants : antigène-anticorps (sérum) et complément influent sur la sensibilité de la réaction. L'antigène doit être dilué de façon à présenter un nombre de tréponèmes à peu près constant, permettant une lecture facile au microscope à fond noir (dix à quinze par champ). Le sérum doit être utilisé en faible quantité, afin d'introduire dans la réaction le moins possible de facteurs inconnus, anticomplémentaires ou toxiques.

La dose de complément à utiliser a fait l'objet de nombreuses études. En effet, la vitesse d'immobilisation pour un sérum donné est fonction de la concentration en complément, mais la limite atteinte est la même au bout d'un certain temps (dix-huit heures), à condition que celui-ci soit encore en excès à la fin de la réaction. La concentration en complément satisfaisante dépend donc de son activité, du pouvoir anticomplémentaire du milieu, de la technique de titrage de l'excès. C'est pourquoi on trouve dans la littérature les concentrations les plus diverses : Nelson [84, 83] utilise la concentration du 1/10e, celle du 1/20 s'étant rapidement montrée insuffisante; Durel [29], 3/10; Thompson [118], 2/10; Harris [94, 53] compense le pouvoir anticomplémentaire du milieu concentré en thio-

glycolate par une dose encore plus forte, 4/10. Les grosses quantités, si elles ont l'avantage d'accélérer la réaction et de faire face aux substances anticomplémentaires du milieu [115], des sérums et à la destruction lente à 37°, ont l'inconvénient d'introduire des protéines étrangères variables et de provoquer la lyse d'une partie des tréponèmes [104]. C'est pourquoi nous avons préféré utiliser des doses moyennes. Le complément utilisé par nous s'est presque toujours montré assez actif pour être retrouvé en excès après dix-huit à vingt heures à 37° à la concentration de 2/10.

Cependant, des études de Nelson sur la cinétique de la réaction [83] ont montré la lenteur de l'accolement antigène-anticorps, et l'avantage de n'introduire le complément qu'après un certain temps de contact du sérum et du tréponème. Cette technique, dite de *présensibilisation*, consisterait à ajouter le complément à la vingt-quatrième heure, la lecture se faisant douze heures après. Mais, pour des raisons pratiques, ces temps théoriques sont modifiés par chaque opérateur, suivant son horaire possible.

Le temps d'incubation ne semble pas devoir être diminué grâce à l'agitation qui, au contraire, abaissera le taux d'immobilisation [116].

La lecture, qui consiste à évaluer la différence de mobilité des tréponèmes avec et sans « complément actif », se fait au microscope à fond noir et, si elle est longue et fatigante, ne présente aucune difficulté (*).

(*) Technique du test d'immobilisation du tréponème :

Préparation de la suspension antigénique :

Agitation des tranches de deux testicules dans 20 cm³ de milieu de survie en atmosphère (N_2 95 p. 100, CO_2 5 p. 100) pendant trois quarts d'heure, à la température du Laboratoire;

Centrifugation : dix minutes (1.500 tours). Diluer si nécessaire.

Réaction :	Réaction	Témoin
Suspension antigénique	0,35 cm³	0,35 cm³
Sérum suspect	0,05 —	0,05 —
Complément	0,10 —	»
Complément inactif	»	0,10 cm³

VI. — CE QU'ON PEUT ATTENDRE DES RÉSULTATS

Ce rapide tour d'horizon permet de voir les difficultés résolues de jour en jour pour l'exécution de ce test qui, de ce fait, est encore en pleine évolution. Si l'on songe qu'il existe *seulement trente-deux laboratoires équipés dans le monde* pour réaliser ce test d'immobilisation, et que sur ce petit nombre il n'y en a pas deux qui opèrent rigoureusement de la même façon, et si l'on songe, de plus, aux variations introduites par les animaux, on peut penser qu'il existe dans les résultats obtenus de *grosses variations de sensibilité,* non seulement d'un laboratoire à un autre, mais aussi d'un test à un autre. Ce défaut de reproductibilité [68, 117, 12, 93] serait corrigé par l'emploi d'un sérum étalon [53, 52] qui permettrait de modifier les résultats en fonction de la sensibilité du test du jour. Cette étude est entreprise actuellement par l'O. M. S. et permettrait d'obtenir, par la technique des dilutions, des résultats quantitatifs fidèles, alors que ceux obtenus jusqu'ici sont d'une précision bien illusoire (*).

Cependant, si ce test n'est ni facile ni fidèle, il a l'avantage d'être actuellement *le plus spécifique* des tests sérologiques de la syphilis. L'étude expérimentale a montré l'immunité croisée entre *Treponema pallidum, pertenue* et *cuniculi* [63, 124], ce qui étend le test d'immobilisation au

---

Lecture :

Après vingt heures à 37° sous atmosphère (N_2 95 p. 100, CO_2 5 p. 100).

Recherche du complément résiduel :

Addition dans chaque tube de 0,1 cm³ de globules fortement sensibilisés (purée globulaire, sérum hémolytique, eau physiologique, 10 cm³) ;

Bain-marie trente minutes;

Les résultats négatifs ou douteux ne sont valables que pour les sérums donnant au moins 50 p. 100 d'hémolyse.

(*) Il ne faudrait pas considérer les pourcentages d'immobilisation comme des résultats quantitatifs : 50 p. 100 équivalent à ++; 100 p. 100 équivalent à +++.

Le test de Nelson quantitatif consiste à trouver la plus forte dilution du sérum donnant encore une immobilisation de 50 p. 100 des tréponèmes.

diagnostic des tréponématoses. Mais si cette réaction croisée est importante chez l'animal pouvant être infecté par le *T. cuniculi,* ou en milieu tropical, où l'on rencontre fréquemment le Pian, le Bejel, la Pinta, il est des régions où la seule tréponématose possible est la syphilis, le test, alors, est pratiquement spécifique.

D'où son intérêt chez les sujets atteints de maladies susceptibles de donner de fausses réactions positives [86, 76, 77, 47, 132, 22], et en particulier chez les lépreux [42, 130] et chez les paludéens [90].

Il ne faudrait pourtant pas, comme on aurait actuellement tendance à le faire, exagérer l'importance de sa valeur « diagnostic » [120]. Sa réalisation technique hérissée d'embûches, d'un prix de revient extrêmement élevé, en fait actuellement un test d'*exception.* Il doit être considéré non point comme un moyen de diagnostic systématique, mais comme l'arbitre d'un différend entre les constatations cliniques et les réactions sérologiques classiques (*).

(*) On consultera avec profit des travaux récents rapportant les résultats obtenus avec le test d'immobilisation du tréponème [39, 74, 19, 34, 17, 128, 112].

CONCLUSIONS DE LA PREMIÈRE PARTIE

La sérologie de la syphilis ne consiste plus à multiplier les techniques permettant de déceler la réagine, mais à rechercher les différents anticorps contenus dans le sérum syphilitique. Il est possible actuellement de rechercher la réagine, les anticorps antitréponème de culture, l'immobilisine.

Ces différents anticorps ne sont certainement pas les seuls élaborés par l'organisme syphilitique. De nouveaux tests sont à l'étude. L'un mettrait en évidence l'agglutination du tréponème pathogène tué, par les sérums syphilitiques [66, 51, 15], l'autre l' « adhérence-disparition » du tréponème sensibilisé par le sérum syphilitique lorsqu'il est placé au contact de sang total hépariné [79, 89, 21]. Cependant, après bien des controverses, on pense qu'aucun des anticorps détectés actuellement ne confère l'immunité qui, pourtant, se comporte comme un phénomène immunologique [9, 70, 125, 65]. Ne serait-elle pas liée à la présence d'anticorps protecteurs qu'il n'est pas encore possible de déceler par les réactions sérologiques actuelles ?

*
**

On peut s'attendre à voir naître une floraison de techniques qui, dans la pensée de leurs auteurs, permettrait de découvrir de nouveaux anticorps. Pour ceux qui sont actuellement connus, les avis sont déjà partagés.

Nous pensons, contrairement à Puccinelli [102], que la réagine détectée par la réaction de floculation et par la réaction de fixation du complément n'est qu'un seul et

même anticorps dont l'accolement au cardiolipide peut se traduire de façon différente suivant les conditions dans lesquelles se forme le complexe [75].

Au contraire, il est actuellement bien démontré, par absorption sélective ou par inoculation à l'animal, que réagine et immobilisine, d'une part [84], que réagine et anticorps antiprotéique et antipolyholosidique [100, 102], d'autre part, sont des anticorps différents. L'ultra-centrifugation prolongée [127] a permis le fractionnement des globulines supportant ces différentes propriétés anticorps, la réagine étant la globuline la plus lourde.

Il resterait maintenant à préciser la fraction antigénique du tréponème responsable de l'apparition de l'immobilisine. Serait-elle élaborée vis-à-vis d'une fraction protéique contenue dans les cils du tréponème ? Ce n'est qu'une hypothèse. Cette fraction serait-elle contenue également dans l'extrait protéique du tréponème de Reiter, liant ainsi l'immobilisine à l'anticorps antiprotéique ? L'avenir nous l'apprendra.

*
**

Nous allons voir que si nous avons pu montrer pour ces anticorps des différences de comportement immunologiques et physiques, on constate également un comportement biologique différent qui permet d'interpréter les discordances des résultats obtenus chez un même malade.

DEUXIÈME PARTIE

LES ANTICORPS
AU COURS DE LA SYPHILIS HUMAINE

AVANT-PROPOS

La diversité des tests proposés aujourd'hui, si elle renforce la valeur du séro-diagnostic de la syphilis lorsque les résultats concordent, met parfois dans l'embarras lorsqu'ils sont dissociés. Depuis l'usage du test de NELSON, certains, rejetant la sérologie classique, auraient eu tendance à n'accorder leur confiance qu'à lui seul. Ce point de vue est excessif, car, s'il paraît le test le plus spécifique, parmi les discordances, bien peu sont des « fausses positives biologiques ». Leur cause en est plus simple : en dehors des différences de sensibilité entre les réactions, il faut penser, pour interpréter les résultats, *qu'elles détectent des anticorps différents,* et que la production de ces anticorps, ici comme dans toute maladie infectieuse, suit les lois de l'immunologie générale.

I. — RAPPEL D'IMMUNOLOGIE GÉNÉRALE

L'anticorps est élaboré dans un organisme soumis à l'action d'un antigène. On admet actuellement [87, 95] que l'antigène, figuré ou non, est capté par les phagocytes (divers leucocytes et S. R. E.) qui le désintègrent en ses différentes fractions. Ces antigènes ainsi libérés provoquent, au sein de cellules (lymphocytes, plasmocytes, etc.), une modification de leur constitution. Les globulines, synthétisées par ces cellules, seront imprimées d'un « motif spécifique » adaptable au « groupement déterminant » de l'antigène et, par la suite, libérées dans la circulation par

un mécanisme neuro-hormonal (où interviennent en particulier A. C. T. H., hormone corticosurrénale) et y sont progressivement éliminées.

Sous l'influence d' « imprégnations antigéniques » répétées (injections fréquentes, maladies infectieuses), on constate généralement l'augmentation progressive des anticorps circulants. Mais si, après un certain temps, cette impré-

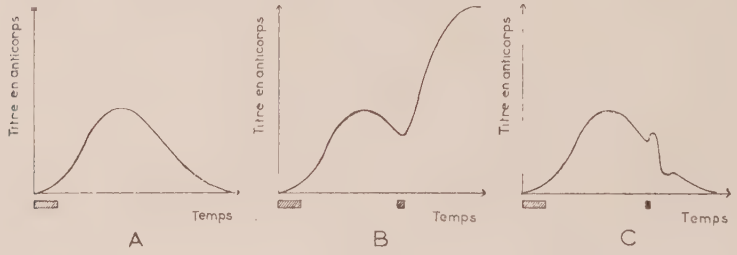

Fig. 1.

Courbes théoriques montrant l'évolution des anticorps.

A : Sujets soumis pendant un certain temps à une imprégnation antigénique quelconque;

B : Sujet sensibilisé subissant à nouveau l'effet du même antigène;

C : Sujet sensibilisé subissant l'effet d'un antigène différent (agression non spécifique).

gnation antigénique cesse, l'organisme en garde néanmoins, pendant une période plus ou moins longue, le « souvenir » et continue à élaborer des anticorps, mais en quantité de plus en plus faible. Ce souvenir sera d'autant plus durable que l'imprégnation antigénique aura été plus longue. La variation de la quantité d'anticorps en fonction du temps peut se traduire par une courbe (fig. 1, A), courbe pouvant être modifiée sous l'influence de facteurs spécifiques (injection de rappel ou réinfection) (fig. 1, B) ou de facteurs non spécifiques (réaction anamnestique par modifications neuro-hormonales) (fig. 1, C). Si l'allure de la courbe est toujours la même, l'intensité et la vitesse de la réponse dépendent à la fois des qualités antigéniques de l'agresseur et des possibilités physiologiques de l'hôte à répondre à l'agression.

II. — PHYSIOLOGIE DES ANTICORPS SYPHILITIQUES

A. — Elaboration

Dans l'infection syphilitique, plusieurs fractions antigéniques libérées au cours de la phagocytose du tréponème provoquent chacune la formation d'anticorps. Ces fractions n'ayant pas le même pouvoir antigénique, les courbes représentant la quantité d'anticorps élaborés en fonction de l'âge de la maladie, ne sont pas forcément superposables pour un même individu. Nelson [84, 80, 81] a montré que la réagine apparaît plus tôt que l'immobilisine, tandis que, d'après Pucinelli [102], les anticorps étudiés par lui apparaîtraient dans l'ordre suivant : antiprotéique, antipolyosidique et antilipidique. On conçoit alors qu'à la période du chancre il puisse y avoir dissociation entre les différents tests qui, d'après ces auteurs, tendraient à devenir positifs dans l'ordre suivant : anticorps antitréponémiques, réagine, immobilisine.

Si la syphilis évolue sans traitement (syphilis primaire, secondaire, tertiaire, syphilis latente), tous les anticorps apparaissent et persistent dans le sang à des taux plus ou moins élevés. Parfois même leur abondance provoque la négativation des tests qualitatifs (inhibition par excès) que l'on a cru ainsi défaillants. En fait, les tests quantitatifs montrent presque toujours, chez les vieux malades non traités, la présence d'anticorps, parfois même à des taux élevés [62, 59].

B. — Disparition

Si la syphilis est traitée, les anticorps sont produits en quantité de plus en plus faible et la disparition, tant des réagines [56] que des immobilisines [81], sera d'autant plus lente que la syphilis sera plus ancienne (fig. 2) (« B.-W. irréductible » des classiques). Au voisinage de la négati-

vation, les fluctuations physiologiques normales peuvent perturber des tests qualitatifs qui oscillent entre positif et négatif (« B.-W. oscillants » des classiques).

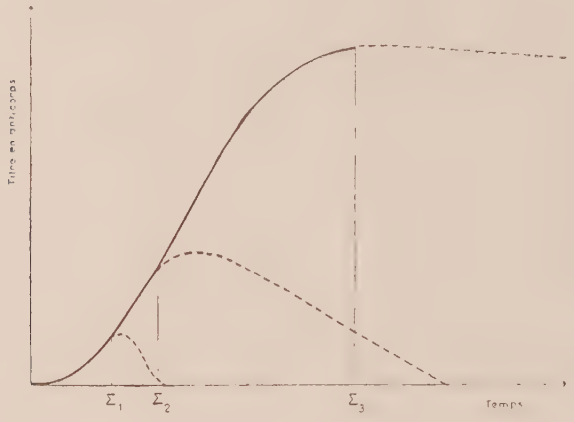

Fig. 2.

Courbes théoriques d'élimination des anticorps chez des sujets syphilitiques traités aux divers stades de la maladie.

C. — Passage a travers les barrières physiologiques

Les anticorps présents dans la circulation peuvent traverser les barrières physiologiques naturelles. C'est ainsi que l'enfant issu de mère séro-positive peut, à sa naissance, présenter des réactions positives sans pour cela être syphilitique [20, 16]. Tous les anticorps peuvent traverser le placenta : les immobilisines, les réagines, mais aussi les anticorps antitréponème de culture [103]. Tous ces anticorps se retrouvent chez l'enfant, en quantité inférieure ou égale à celui de la mère, et sont éliminés dans les premiers mois de la vie. Les anticorps, d'une manière analogue, peuvent traverser la barrière cérébro-méningée et se retrouver dans le liquide céphalo-rachidien, sans qu'il y ait manifestation nerveuse, le taux est également inférieur ou égal à celui du sang [31, 57, 7].

III. — CHOIX DES SÉRUMS POUR LESQUELS SONT RECHERCHÉS LES ANTICORPS

Pour nous permettre d'interpréter les résultats obtenus, surtout quand ils discordent, nous avons choisi parmi les sérums systématiquement examinés, tous ceux pour lesquels on pouvait espérer une dissociation, soit entre l'observation clinique et les résultats du laboratoire, soit entre les différents tests sérologiques, et nous nous sommes attaché à choisir la plus grande multiplicité des cas pouvant se produire. *Au cours du même prélèvement,* ces différents sérums, *quelle que soit leur provenance,* ont été testés au laboratoire par les méthodes de Kline, V. D. R. L., Kolmer (antigène cardiolipidique) et par le test d'immobilisation de Nelson. Nous avons limité notre étude aux mille premiers sérums ainsi choisis. Pour un grand nombre d'entre eux, le test Kolmer (Pallignost) a pu être fait. De nombreuses comparaisons ont été faites jusqu'ici [8, 50, 110, 107]. Contrairement à certaines, nous ne tiendrons compte que des résultats des réactions ci-dessus, exécutées par nous, sur le même échantillon de sérum, car on ne peut logiquement mettre sous la même dénomination de « sérologie classique » des réactions de valeur aussi différente que par exemple un « Hecht » et un « Kolmer » pratiqué dans des laboratoires différents et avec des antigènes différents. Les réactions limites douteuses ont arbitrairement été comptées comme positives.

L'étude des dossiers nous a permis de classer ces sérums en trois groupes, d'après leur provenance :

1° *Syphilis récentes.* — Nous entendons par syphilis récente, toute affection se manifestant par un chancre induré typique avec ou sans tréponèmes (sous sa forme spiralée), toute ulcération suspecte confirmée par l'ultramicroscope, ainsi que toute manifestation cutanéo-

muqueuse caractéristique de la période secondaire. Une ulcération ou une éruption non caractéristique, sans tréponèmes, avec sérologie classique négative, sera placée dans la catégorie « suspect de syphilis ».

2° *Syphilis tardives.* — Nous classons dans les syphilis tardives les manifestations tertiaires ayant un aspect clinique suffisamment caractéristique : aortite, tabès, kératite interstitielle, iritis, gommes, leucoplasie, etc. Mais le diagnostic de syphilis tardive est difficile à affirmer d'après les signes cliniques seuls. Aussi, de nombreux sujets porteurs de lésions évoquant une syphilis tertiaire, pour lesquels une confirmation biologique était nécessaire, ont été considérés comme des sujets « suspects de syphilis ».

3° *Sujets suspects de syphilis.* — Dans cette catégorie, nous avons classé les sujets ne présentant à l'examen clinique aucune manifestation syphilitique absolument typique, et dont l'interrogatoire ne révèle aucun antécédent personnel syphilitique avoué. Les examens sérologiques ont été faits soit pour confirmer ou éliminer une étiologie syphilitique chez des malades présentant un trouble ou une lésion non typique, soit pour éliminer une syphilis inapparente possible chez les sujets sains en contact avec des malades syphilitiques, soit, enfin, systématiquement, au cours de dépistages obligatoires imposés à diverses catégories d'individus dans un but prophylactique. Le motif des recherches sérologiques a permis de diviser ces sujets en trois classes, comprenant chacune différentes catégories cliniques.

a) *Sujets porteurs de lésions suspectes* (cardio-vasculaires, neurologiques, oto-rhino-laryngologiques, ophtalmologiques, accidents obstétricaux, malformations osseuses, maladies vénériennes, troubles cutanés, etc.) ;

b) *Sujets ayant un proche syphilitique* (conjoint ou ami syphilitique, descendants ou ascendants syphilitiques) ;

c) *Dépistage systématique* pour diverses raisons (prénatal, prénuptial, visite de médecine du travail, donneur de sang, dispensaires, prison, hospitalisés pour maladies quelconques).

Le nombre des cas étudiés est important, l'explication en est simple : alors que chez les syphilitiques avérés nous avons choisi seulement quelques cas spéciaux, pendant la même période nous avons systématiquement contrôlé, par un test de Nelson, toute découverte sérologique fortuite non confirmée par la clinique, car seule ici la détection des anticorps permet de faire le diagnostic.

*
**

Dans leur ensemble, puis dans chaque catégorie clinique, nous confronterons les résultats obtenus par la sérologie cardiolipidique et le test de Nelson. Nous étudierons ensuite le comportement des anticorps antitréponèmes de culture par rapport à ceux détectés par les deux premiers tests.

CHAPITRE PREMIER

COMPARAISON DES RÉSULTATS OBTENUS PAR LA SÉROLOGIE CARDIOLIPIDIQUE ET LE TEST DE NELSON

I. — RÉSULTATS GÉNÉRAUX

Sur les 1.000 sérums étudiés, nous avons obtenu (tableau I) :

88,5 % de résultats concordants, à peu près également répartis en sérologie cardiolipidique positive, test de Nelson positif (S + N +) (433 cas) et en sérologie cardiolipidique négative, test de Nelson négatif (S — N —) (452 cas) ;

11,5 % de résultats discordants, à peu près également répartis en sérologie cardiolipidique positive, test de Nelson négatif (S + N —) (57 cas) et en sérologie cardiolipidique négative, test de Nelson positif (S — N +) (58 cas).

Les discordances sont plus fréquentes chez les malades traités (73/461 = 15,8 %) que chez les non traités (42/430 = 9,8 %) (tableau I). Elles sont plus fréquentes dans les syphilis récentes (53/254 = 20,5 %) que dans les autres formes de syphilis (sujets suspects de syphilis, 62/701 = 8,9 %, syphilis tardives, 0 %) (tableau II).

TABLEAU I

Comparaison des résultats obtenus par la sérologie cardiolipidique (S) et le test de Nelson (N) (examen de 1.000 cas).

Nombre de cas **concordants : 885**		Traités	Non traités	Nombre de cas **discordants : 115**		Traités	Non traités
Positifs : 433	Syphilis récente.....	41	5	S + N − 58	Syphilis récente.....	19	3
	Syphilis tardive	29	11		Syphilis tardive	0	0
	Suspects de syphilis.	113	234		Suspects de syphilis.	13	22
Négatifs : 452	Syphilis récente.....	154	1	S − N + 57	Syphilis récente.....	30	1
	Syphilis tardive	5	0		Syphilis tardive	0	0
	Suspects de syphilis.	43	249		Suspects de syphilis.	11	16
	Total.....	385	500		Total.....	73	42

TABLEAU II

Comparaison des résultats obtenus par la sérologie cardiolipidique (S) et le test de Nelson (N) : Pourcentage de cas concordants ou discordants dans chaque catégorie clinique.

	Concordants (pourcentage)	**Discordants** (pourcentage)
Syphilis récente (254 cas)	**79,5** (201 cas)	**20,5** (53 cas)
Syphilis tardive (45 cas)	**100** (45 cas)	**0**
Sujets suspects de syphilis (701 cas)	**91,1** (639 cas)	**8,9** (62 cas)

Le taux moyen des sérums concordants, exprimé par l'inverse du taux de dilution de la réaction quantitative de Kline (12,8), est supérieur à celui des sérums discordants (tableau III).

TABLEAU III

TITRE SÉROLOGIQUE MOYEN DE LA RÉACTION QUANTITATIVE DE KLINE.

	NELSON POSITIF		NELSON NÉGATIF	
	Cas traités	Cas non traités	Cas traités	Cas non traités
Titre moyen des sérums à sérologie cardiolipidique positive	**12,8**		**2,0**	
	3,6	19,4	2,0	1,9
Cas des syphilis récentes	6,2	54,4	2,6	12,1
Cas des syphilis tardives	5,0	27,8	»	»
Sujets suspects de syphilis...	2,4	18,2	1,2	0,5

Comparaison des valeurs obtenues dans chaque catégorie clinique, lorsque les résultats du test de NELSON sont positifs (résultats concordants) ou sont négatifs (résultats discordants).

Le titre est exprimé par l'inverse du taux de dilution.

Ces premières conclusions vérifient que c'est au début (syphilis récentes) ou à la fin d'une syphilis (malades traités), au moment de l'élaboration ou de la disparition progressive des anticorps, que le décalage des courbes peut faire apparaître une dissociation des résultats. A ce moment là, le taux des anticorps est en général faible.

II. — RÉSULTATS DANS CHAQUE CATÉGORIE CLINIQUE

A. — CAS DES SYPHILIS RÉCENTES

Sur les 1.000 cas envisagés, 254 sont des sujets atteints de syphilis primo-secondaire dont 10 ont été testés avant tout traitement. Cette catégorie, nettement individualisée

du point de vue clinique, présente également un comportement sérologique un peu différent de l'ensemble.

Les résultats comparatifs sérologie cardiolipidique - test de Nelson sont indiqués dans le tableau IV.

TABLEAU IV

Comparaison des résultats obtenus par la sérologie cardiolipidique (S) et le test de Nelson (N).

Syphilis récentes : 254 cas							
Nombre de cas concordants : 201				Nombre de cas discordants : 53			
Positifs		Négatifs		S + N —		S — N +	
Traités	Non traités	Traités	Non traités	Traités	Non traités	Traités	Non traités
41	5	154	1	19	3	30	1

Le nombre des résultats discordants (20,5 %) est plus élevé que dans l'ensemble (tableau II) et ces discordances sont, contrairement aux résultats généraux, relativement plus fréquentes chez les sujets non traités (4/10 = 40 %) que chez les sujets traités (49/244 = 20 %).

Le taux moyen en réagine, exprimé par l'inverse du taux de dilution de la réaction quantitative de Kline, est plus élevé que dans les autres catégories (tableau III). Il est plus élevé chez les sujets non traités que chez les sujets traités; il est plus élevé lorsque les résultats concordent que lorsqu'ils discordent (tableau III). La répartition du nombre de sérums en fonction de leur taux en réagine (fig. 3) montre, contrairement aux autres formes de syphilis, qu'il existe parfois dans cette catégorie des dissociations S + N — avec un taux en réagine élevé.

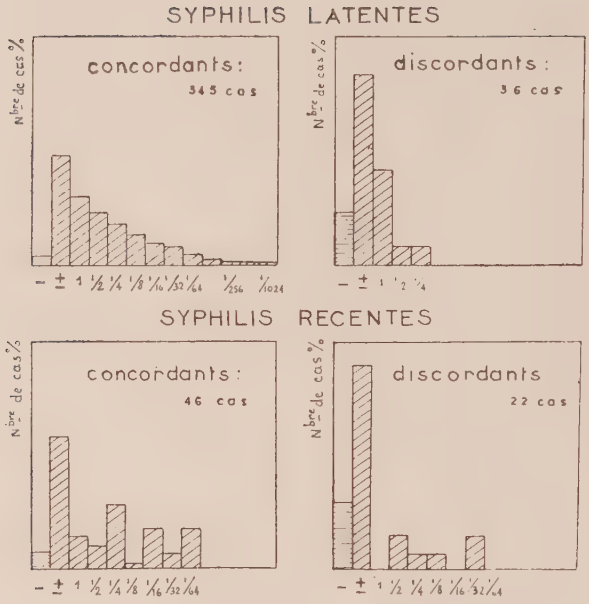

Fig. 3.

Répartition des sérums à sérologie cardiolipidique positive. Les surfaces indiquées représentent le pourcentage des cas pour chaque taux de la réaction de Kline.

N. B. — Sont ici envisagés des sérums présentant la réaction de Kline négative, mais le test de Kolmer ou du V. D. R. L. positif.

Examinant les cas discordants, on constate :

Chez les malades non traités : 4 cas qui sont tous des sujets atteints de chancre, c'est-à-dire tout à fait au début de leur infection. Pour trois de ces cas, la réagine est seule présente à un taux parfois élevé, atteignant pour l'un d'eux le 1/32e. Pour le quatrième, au contraire, c'est l'immobilisine qui, seule, peut être détectée, à un taux il est vrai très faible (33 %).

Chez les malades traités, 49 cas, à peu près également répartis en S + N — et S — N +.

Les sérums **S + N —** (19 cas) proviennent de sujets

ayant présenté *récemment* une manifestation de syphilis précoce pour laquelle ils ont reçu un traitement. Nous supposons que les immobilisines absentes ou en quantité faible au moment du traitement ont déjà disparu et que, seules, restent dans le sérum les réagines, qui sont d'ailleurs à un taux faible.

Les sérums **S — N +** (30 cas) proviennent tous de *malades traités il y a quelques années,* alors qu'ils présentaient des manifestations primo-secondaires. Il est logique de penser qu'au moment du traitement, ils présentaient toutes les réactions positives et qu'au cours de l'élimination progressive des anticorps, les réagines ont disparu totalement, alors que les immobilisines sont encore présentes.

Pour vérifier ces hypothèses, nous avons multiplié les prélèvements chez des malades examinés pour la première fois, alors qu'ils présentaient un chancre avec présence de tréponèmes, et des réactions sérologiques entièrement négatives. Nous avons assisté au virage des réactions sérologiques classiques, tandis que le test de Nelson demeurait négatif (tableau V) ou « oscillait » en atteignant des valeurs très faibles (fig. 4).

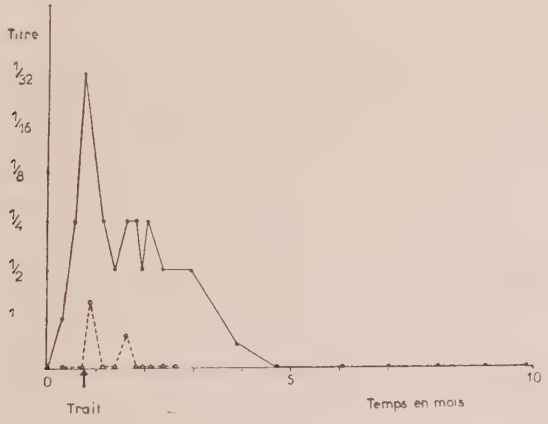

Fig. 4.

Courbes sérologiques : réagine (trait plein) et immobilisine (trait pointillé) obtenues avant et après traitement, chez un malade ayant présenté une ulcération génitale avec présence de tréponème à la phase présérologique.

TABLEAU V

Evolution des résultats sérologiques avant et après traitement (sérologie cardiolipidique [S] et test de Nelson [N]) chez un malade ayant présenté une ulcération génitale avec présence de tréponème a la phase présérologique.

Date du prélèvement	Sérologie cardiolipidique				Nelson
	Kolmer	V.D.R.L.	Kline	Kline quantit.	
18 mai.....	—	—	—	»	—
26 mai.....	—	±	±	# 1	—
Traitement : trois injections de pénicilline : les 26, 27 et 28 mai.					
5 juin.....	+ + + +	±	±	# 1	—
8 juin.....	+ + + +	±	±	# 1	—
11 juin.....	—	±	±	# 1	—
25 juin.....	—	—	—	»	—
29 juin.....	—	—	—	»	—

Pour interpréter l'ensemble des résultats discordants chez les syphilitiques primo-secondaires, nous avons représenté schématiquement l'évolution des anticorps en fonction du temps (fig. 5), chez les malades traités plus ou moins précocement. Nous voyons que les périodes où l'on peut constater des dissociations sont d'autant plus importantes que le traitement est plus précoce. Ces dissociations sont alors S + N —. Au contraire, si le traitement est fait à une époque plus avancée, lorsque les deux anticorps ont nettement imprégné l'organisme, les dissociations n'apparaissent que tardivement et sont S — N +. Ces dissociations sont alors identiques à celles que l'on retrouve généralement chez les anciens syphilitiques traités.

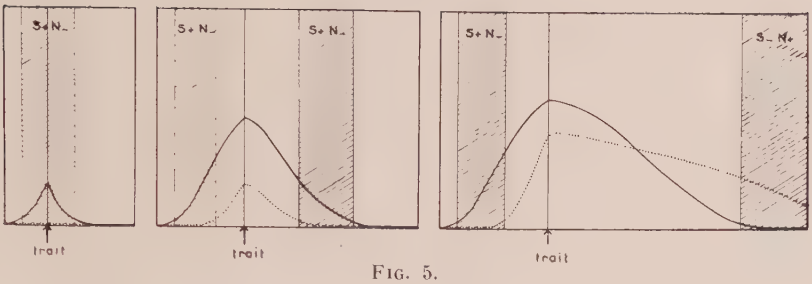

FIG. 5.

Courbes théoriques montrant les discordances pouvant exister entre la sérologie cardiolipidique (S) et le test de NELSON (N), chez les syphilitiques récemment infectés, traités plus ou moins précocement.

Trait plein = réagine.
Trait pointillé = immobilisine.

B. — CAS DES SYPHILIS TARDIVES

Sur les 1.000 cas envisagés, 45 sérums ont pu être classés dans cette catégorie d'après la nature des lésions cliniques (aortites, tabès, kératite interstitielle, gomme). Les résultats obtenus pour la sérologie classique et le test de NELSON concordent entièrement. Ils sont pour la plupart positifs (*) (tableau VI). Le taux moyen en anticorps, exprimé par l'inverse du taux de dilution de la réaction quantitative de KLINE, est plus faible que dans les syphilis récentes (tableau III).

Chez les sujets traités : l'absence de résultat discordant s'explique dans cette catégorie. L'infection tréponémique étant ancienne, l'organisme garde, après stérilisation, le souvenir de l'imprégnation antigénique et continue à élaborer un certain temps les anticorps en quantité de plus en plus faible, si bien que leur présence dans le sang peut être décelée bien longtemps après le traitement. Il est donc normal de trouver de nombreux résultats positifs et peu de dissociations.

Chez les sujets non traités : 11 individus présentant des lésions de syphilis tertiaire de toute nature (tableau VI) ont tous des résultats sérologiques positifs.

(*) Seuls 5 cas sont des syphilitiques anciens, traités et négatifs, mais étant donné l'ancienneté de la maladie, il est difficile de savoir s'il n'y a pas eu diagnostic de syphilis sans preuves biologiques.

TABLEAU VI

Comparaison des résultats obtenus par la sérologie cardiolipidique (S) et le test de Nelson (N).

Syphilis tardives : 45 cas					
Nature des lésions	Nombre de cas concordants : 45				Nombre de cas discordants : 0
	Positifs		Négatifs		
	Traités	Non traités	Traités	Non traités	
Vasculaires (aortites).....	2	4	0	0	
Nerveuses.....	8	1	3	0	
Oculaires.....	8	3	1	0	
Cutanées.....	11	3	1	0	
Total.....	29	11	5	0	

Comment expliquer la forte proportion de lésions tertiaires avec sérologie négative dont on a longtemps parlé ? Le détail des résultats cardiolipidiques (tableau VII) permet de penser que quatre d'entre eux (groupe 1), présentant des réactions très faiblement positives, auraient été négatifs avec les tests moins sensibles utilisés autrefois. Trois autres (groupe 2), donnant une légère inhibition par excès d'anticorps avec la réaction de Kline quantitative, auraient eu, avec des tests qualitatifs plus sensibles au phénomène de zone, des résultats négatifs.

Pour vérifier ceci, nous avons simultanément pratiqué les réactions quantitatives de Kolmer, V. D. R. L., Kline, Meinicke et Kahn sur des sérums provenant de syphilitiques tertiaires. Les résultats obtenus sur l'un d'entre eux sont rapportés (tableau VIII). Nous voyons que les réactions de Meinicke et de Kahn sont moins sensibles — aussi bien dans la zone d'excès d'antigène que dans celle

TABLEAU VII

DÉTAIL DES RÉSULTATS DES RÉACTIONS SÉROLOGIQUES CARDIOLIPIDIQUES OBTENUES DANS LES SYPHILIS TARDIVES NON TRAITÉES (11 CAS).

	KOLMER	V. D. R. L.	KLINE	KLINE QUANTITATIF
Groupe 1	—	—	+	≠ 1
	++++	—	±	≠ 1
	++++	—	±	≠ 1
	++++	—	±	≠ 1
Groupe 2	++++	++++	++++	1/8
	++++	++++	++++	1/8
	++++	++++	++++	1/32
	++++	++++	++++	1/32
Groupe 3	+++	++	±	1/32
	++++	+++	+++	1/64
	++++	++++	+++	1/128

Résultats faiblement positifs (groupe 1), franchement positifs (groupe 2), positifs avec « phénomène de zone » (groupe 3).

d'excès d'anticorps — que celles de KLINE et de KOLMER, à tel point que le sérum choisi, positif avec la réaction de KOLMER au 1/1.024, est totalement négatif avec la réaction de MEINICKE qualitative (antigène neutre).

On comprend alors pourquoi, avec de telles techniques qualitatives utilisées autrefois, on ait pu rencontrer un si grand nombre de résultats sérologiques négatifs ou dissociés chez des sujets présentant des lésions caractéristiques de syphilis tertiaire. La suspicion ainsi introduite a fait longtemps affirmer une étiologie syphilitique à des lésions cliniques pour lesquelles la sérologie restait muette. Le test

de Nelson, trouvé également négatif, permet d'effacer maintenant ces erreurs de diagnostic. Les quelques cas de ce type que nous avons pu rencontrer seront considérés

TABLEAU VIII

Phénomène de zone obtenu par différentes réactions sur le même sérum d'un malade syphilitique tertiaire.

Dilution du sérum	Kolmer	V. D. R. L.	Kline	Meinicke		Kahn		
				Neutre	Alcalin	Tube 1	Tube 2	Tube 3
1	++++	++	++	—	±	±	±	+
1/2	++++	++	+++	—	++	±	+	++
1/4	++++	+++	++++	±	++++	±	++	+++
1/8	++++	++++	++++	++++	++++	++	+++	++++
1/16	++++	++++	++++	++++	++++	+++	++++	++++
1/32	++++	++++	++++	++++	++++	++++	++++	++++
1/64	++++	++++	++++	++++	+++	++++	++++	++
1/128	++++	++++	++++	±	++	++++	++	+
1/256	++++	++++	++++	-	-	+	+	—
1/512	++++	±	+++	—	—	—	—	—
1/1024	+++	—	±	—	—	—	—	—
1/2048	—	—	-	—	—	—	-	—

comme « sujets suspects de syphilis » et étudiés dans le chapitre suivant.

C. — Cas des sujets suspects de syphilis

Sur les 1.000 cas envisagés, 701 ne présentent pas de lésions cliniques, mais sont, pour des raisons diverses, suspectés de syphilis. Nous rapportons (tableau IX) les

TABLEAU IX

COMPARAISON DES RÉSULTATS OBTENUS PAR LA SÉROLOGIE CARDIOLIPIDIQUE (S) ET LE TEST DE NELSON (N)

Sujets suspects de syphilis : 701 cas

MOTIF DES RECHERCHES SÉROLOGIQUES	NOMBRE TOTAL DE CAS	NOMBRE DE CAS concordants : 639				NOMBRE DE CAS discordants : 62			
		Positifs		Négatifs		S + N —		S — N +	
		Traités	Non traités	Traités	Non traités	Traités	Non traités	Traités	Non traités
Sujets porteurs de lésions suspectes									
Cardiovasculaires....	31	1	16	0	13	0	1	0	0
Neurologiques.....	43	1	8	2	31	0	1	0	0
Oto-rhino-laryngol....	45	2	3	0	39	0	0	0	1
Ophtalmologiques....	8	1	3	0	4	0	0	0	0
Accidents obstétricaux	22	3	2	1	13	1	1	1	0
Malformations osseuses et articulaires..	6	0	1	0	5	0	0	0	0
Maladies vénériennes.	15	1	6	2	6	0	0	0	0
Maladies cutanées....	6	0	5	0	1	0	0	0	0
Sujets ayant un proche syphilitique									
Conjoint ou assimilé.	47	10	10	8	14	0	0	3	2
Descendant suspect..	9	0	0	0	8	0	0	1	0
Ascendant suspect....	111	7	9	11	70	1	4	0	9
Dépistage systématique									
Prénuptiaux.....	37	13	20	0	1	1	0	2	0
Prénataux.....	64	15	21	7	17	0	3	0	1
Médecine du travail..	40	11	19	2	5	1	1	0	1
Donneur de sang....	33	3	17	0	8	0	4	0	1
Dispensaires.....	10	4	5	0	0	1	0	0	0
Prisons.....	20	2	17	0	0	1	0	0	0
Hospitalisés.....	95	17	61	2	5	4	5	0	1
Divers.....	59	22	11	8	9	3	2	4	0

résultats sérologiques classés d'après les motifs qui ont amené à entreprendre les recherches. Dans 8,9 % des cas, les résultats de la sérologie cardiolipidique et du test de Nelson discordent (tableau II). Les sérums pour lesquels il y a discordance sont presque tous Kline négatif, douteux ou positif à 1 réagine (fig. 3). Leur taux moyen en anticorps (1,2 chez les sujets traités, 0,5 chez les sujets non traités) est plus faible que celui des résultats concordants (tableau III).

Nous envisagerons tout d'abord les cas discordants chez les malades traités, puis chez les malades non traités; nous étudierons ensuite quelques-unes des catégories les plus intéressantes.

Discordances chez les sujets traités.

Les sérums présentant des résultats discordants sont aussi fréquemment S + N — (13 cas) que S — N + (11 cas) (tableau IX).

Il s'agit, pour la plupart, de sujets ayant été traités depuis longtemps, parfois traitement classique et traitement pénicilliné se sont succédés. La réagine est souvent à un taux faible, voisin de 1, l'immobilisine donne un test de Nelson souvent à faible positivité (tableau X).

Nous pensons qu'il s'agit là de sérums pour lesquels a eu lieu une disparition presque totale des anticorps, mais les fluctuations physiologiques d'une part, les variations de sensibilité des tests d'autre part permettent de mettre en évidence tantôt la réagine, tantôt l'immobilisine.

C'est surtout le test de Nelson qui est le plus sujet à des variations importantes. Nous rapportons quelques exemples (tableau XI) montrant que, pour des sérums faiblement positifs, des tests de Nelson successifs pratiqués sur *le même échantillon* ont donné des résultats tour à tour positifs, négatifs ou douteux.

TABLEAU X

Cas discordants chez les sujets suspects de syphilis traités.

	N° du sérum	Clinique	Traitement		Sérologie cardiolipidique				Nelson
			Classique depuis	Pénicilline depuis	Kolmer	V. D. R. L.	Kline	Kline quant.	
Sérologie + Nelson — : 13 cas	1.099	Avortements répétés	20 ans	2 mois	—	—	±	# 1	—
	1.208	Mère séro-positive	4 ans	2 ans	—	+	+	# 1	—
	600	Prénuptial	6 ans	2 mois	++++	++++	++++	1/4	—
	706	Dépistage : Médecine Travail	17 ans	3 ans	++++	±	+++	1	—
	1.239	Dépistage : dispensaire	11 ans	.....	++	—	+	# 1	—
	1.330	Dépistage : hystérectomie	19 ans	.....	++++	—	—	»	—
	455	Dépistage : chez éthylique	.....	1 mois	+	—	±	# 1	—
	1.193	Troubles digestifs	2 ans	.....	++++	++++	++++	1/4	—
	1.187	Ictus	1 an	.....	++++	±	++	1	—
	436	Dépistage : prison	22 ans	.....	—	—	±	# 1	—
	827	Dépistage	7 ans	.....	+	±	+++	1/2	—
	104	Dépistage	16 ans	.....	++++	—	±	# 1	—
	1.289	Dépistage	.....	5 mois	—	—	±	# 1	—
Sérologie — Nelson + : 11 cas	57	Avortement	20 ans	.....	—	—	—	»	58 %
	1.272	Syphilis du conjoint	.....	4 ans	—	—	—	»	64 %
	489	Syphilis du conjoint	.....	2 ans	—	—	—	»	100 %
	790	Syphilis du conjoint	.....	2 ans	—	—	—	»	48 %
	1.053	Mal de Parrot chez l'enfant	8 ans	.....	—	—	—	»	33 %
	175	Prénuptial	6 ans	.....	—	—	—	»	100 %
	103	Prénuptial	6 ans	.....	—	—	—	»	100 %
	1.321	Dépistage	7 ans	.....	—	—	—	»	22 %
	1.265	Dépistage	.....	1 an	—	—	—	»	78 %
	962	Dépistage	.....	2 mois	—	—	—	»	62 %
	60	Dépistage	9 ans	.....	—	—	—	»	37 %

Les sérums présentant des réactions cardiolipidiques et test de Nelson discordants proviennent de sujets suspects de syphilis ayant été traités depuis longtemps. Parfois, traitement classique et traitement pénicilliné se sont succédés. La réagine est souvent à un taux faible, voisin de 1; l'immobilisine donne un test de Nelson souvent inférieur à 100 p. 100.

Il ne faut donc pas exagérer l'importance de telles discordances qui, souvent, ont été transitoires.

TABLEAU XI

Variations dans la reproductibilité du test de Nelson.

N° du sérum	Kolmer	V. D. R. L.	Kline	Kline quant.	Premier Nelson	Deuxième Nelson	Troisième Nelson	Quatrième Nelson
1.054	—	—	±	# 1	—	80 %	—	18 %
1.003	+ + + +	±	—	»	—	76 %	17 %	»
949	+ + + +	—	±	# 1	—	85 %	29 %	»
909	—	—	±	# 1	—	96 %	»	»
847	—	—	+	# 1	—	84 %	»	»
813	—	—	±	# 1	48 %	100 %	»	»
809	±	±	+	# 1	—	35 %	»	»
898	—	—	±	# 1	98 %	26 %	»	»

Quelques exemples parmi les plus typiques montrant que le test de Nelson, pratiqué **sur le même échantillon de sérum,** peut donner des résultats tour à tour positifs, douteux ou négatifs. La réagine est alors toujours à un taux faible.

Discordances chez les sujets non traités.

Nous constatons légèrement moins de discordances S — N + (16 cas) que de S + N — (22 cas). La réagine est à un taux faible voisin de 1. Le test de Nelson est souvent inférieur à 100 % (tableau XII).

Discordances S — N + (16 cas) (tableau XII) :

9 cas (n^{os} 1180, 1127, 857, 1136, 1026, 276, 1065, 973, 182) correspondent à des enfants issus de mères syphilitiques traitées; ils éliminent progressivement les anticorps transmis passivement de la mère à l'enfant. La réagine a totalement disparu; seule peut être détectée l'immobilisine, d'ailleurs à un taux faible. Ces enfants ne sont pas syphilitiques et seront par la suite totale-

TABLEAU XII

Cas **discordants**
CHEZ LES SUJETS SUSPECTS DE SYPHILIS **non traités.**

Sérologie — Nelson + : **16 cas**

N° du sérum	Examen clinique	Sérologie cardiolipidique				Nelson
		Kolmer	V.D.R.L.	Kline	Kline quantit.	
1.180	Enfant (6 ans) de mère syphilitique traitée.....	—	—	—	»	60 %
1.127	Enfant (1 an) de mère syphilitique traitée.....	—	—	—	»	72 %
857	Enfant (3 mois) de mère syphilitique traitée.....	—	—	—	»	100 %
1.136	Enfant (3 ans) de mère syphilitique traitée.....	—	—	—	»	75 %
1.026	Enfant (4 ans) de mère syphilitique traitée.....	—	—	—	»	35 %
276	Enfant (2 ans) de mère syphilitique traitée.....	—	—	—	»	41 %
1.065	Enfant (3 ans) de mère syphilitique traitée.....	—	—	—	»	57 %
973	Enfant (10 jours) de mère syphilitique traitée.....	—	—	—	»	32 %
182	Enfant (6 ans) de mère syphilitique traitée.....	—	—	—	»	28 %
288	Epouse séro-positive.....	—	—	—	»	33 %
1.168	Paralysie générale du conjoint	—	—	—	»	100 %
287	Surdité bilatérale	—	—	—	»	73 %
895	Dépistage chez femme enceinte	—	—	—	»	100 %
1.283	Dépistage chez un cancéreux	—	—	—	»	75 %
394	Dépistage Médecine du Travail	—	—	—	»	100 %
158	Dépistage donneur de sang.	—	—	—	»	88 %

L'immobilisine donne un test de Nelson de faible intensité.

TABLEAU XII *(suite)*

Cas **discordants**
CHEZ LES SUJETS SUSPECTS DE SYPHILIS **non traités.**

	N° du sérum	Examen clinique	Sérologie cardiolipidique				Nelson
			Kolmer	V.D.R.L.	Kline	Kline quantit.	
Sérologie + Nelson — : 22 cas	869	Ulcère de la jambe.....	—	—	±	# 1	—
	930	Douleurs fulgurantes	—	—	±	# 1	—
	1.290	Mère d'un enfant mort-né.	—	—	±	# 1	—
	571	Enfant (10 ans) d'un père syphilitique traité.....	—	—	±	# 1	—
	1.279	Tumeur de l'amygdale...	—	—	±	# 1	—
	579	Femme enceinte	—	—	±	# 1	—
	1.329	Donneur de sang	—	—	±	# 1	—
	820	Donneur de sang	±	—	±	# 1	—
	2	Hypertendu	±	+	±	# 1	—
	628	Enfant (4 mois) de mère syphilitique traitée.....	+	—	—	»	—
	248	Enfant (3 mois) de mère syphilitique traitée.....	+ + + +	—	+ +	1	—
	226	Enfant (14 jours) de mère syphilitique traitée.....	+ + + +	—	±	# 1	—
	945	Dépistage donneur de sang.	—	±	+ +	1	—
	1.304	Dépistage S. N. C. F.....	—	—	+	# 1	—
	1	Ulcère gastrique	+ + + +	+	+ + +	1	—
	1.177	Eczéma	±	±	+ + +	1	—
	655	Dépistage donneur de sang.	+ + + +	±	±	# 1	—
	320	Femme enceinte	+ + + +	—	—	»	—
	395	Femme enceinte	+ + + +	—	—	»	—
	842	Lèpre	—	+ +	±	# 1	—
	998	Lèpre	+ + + +	±	±	# 1	—
	801	Lupus érythémateux	±	±	+	# 1	—

La réagine est à un taux faible, voisin de 1.

ment négatifs (*cf.* paragraphe : enfants issus de mères syphilitiques).

7 cas sont des sujets ayant un proche syphilitique (nos 288, 1168), ayant présenté des antécédents personnels suspects de syphilis (n° 287) ou ayant présenté des réactions antérieures positives (nos 895, 1283, 394, 158). La sérologie est négative, le test de Nelson faiblement positif. Nous considérons ces sujets comme d'anciens syphilitiques n'ayant que peu d'anticorps. Ils peuvent connaître leur maladie et vouloir la cacher; mais parfois ils l'ignorent, soit parce qu'ils n'ont jamais présenté de manifestations, soit qu'on ait voulu la leur cacher pour des raisons d'ordre social. S'ils n'ont pas reçu un traitement contre la tréponématose, ils ont pu cependant être soumis à la pénicillinothérapie, à l'occasion de tout autre maladie infectieuse; l'antibiotique aura fait disparaître le tréponème en même temps que le germe pathogène responsable.

Discordances S + N — (22 cas) (tableau XII).

En l'absence de signes cliniques, une découverte sérologique non confirmée par le test de Nelson pourrait, à priori, être considérée comme une « fausse positive ». En fait, nous allons voir que la plupart des dissociations de cette catégorie sont interprétables.

9 cas (nos 869, 930, 1290, 571, 1279, 579, 1329, 820 et 2) ne présentent que des réactions « douteuses ». Nous pensons qu'en l'absence de tout autre critère, un test douteux peut être dû à une cause non spécifique, généralement passagère, et ne doit attirer l'attention que dans un but de surveillance ultérieure. Un diagnostic de syphilis dans ces conditions serait vraiment excessif. Peut-on alors parler de « fausse positive » ?

3 cas (nos 628, 248, 226) sont des enfants issus de mères syphilitiques traitées dont les anticorps ont été transmis passivement. Mais ici, l'immobilisine est éliminée

avant la réagine. Ces enfants ne sont pas syphilitiques et seront par la suite totalement négatifs (*cf.* paragraphe : enfants issus de mères syphilitiques).

5 cas (nos 945, 1304, 1, 1177, 655) ont pu, grâce à un nouvel interrogatoire et à un examen ultérieur, être considérés comme des syphilis authentiques : syphilis débutante (nos 945, 1304), syphilis ancienne traitée (nos 1, 1177) et syphilis chez le conjoint (n° 655).

5 cas restants sont ceux pour lesquels on peut — faute de renseignements supplémentaires — parler de « fausses positives » :

- 2 femmes enceintes (nos 320, 395) ne présentant que la réaction de Kolmer positive; nous n'avons malheureusement pu retrouver leur trace;
- 2 lèpres, dont l'une (n° 842) a reçu un traitement antisyphilitique ininterrompu de 1942 à 1947 sans modifications sérologiques, et dont l'autre (n° 998), soldat rapatrié, n'a pu être suivi; il présentait un test Pallignost positif au 1/32;
- 1 lupus érythémateux (n° 801), à réactions très faiblement positives, qui aurait déjà il y a huit ans présenté, lors d'une grossesse, des réactions sérologiques « douteuses ».

On voit donc que l'analyse des cas discordants chez les sujets suspects de syphilis nous montre au maximum 5 cas de positivité « surprise » que nous n'avons pu expliquer. Ces 5 cas ont été trouvés dans une période où il fut effectué plus de 35.000 tests cardiolipidiques, ce qui mettrait au maximum le nombre des « fausses positives biologiques » à 0,014 %.

Donc, en pratique, nous pouvons, avec une presque totale certitude, affirmer qu'il y a ou qu'il y a eu infection syphilitique chez un sujet en apparence sain chez qui l'on découvre des tests cardiolipidiques positifs. De même, nous pouvons, avec une quasi totale certitude, rejeter l'étiologie

syphilitique d'une lésion quelconque chez un sujet présentant des tests cardiolipidiques négatifs.

III. — REMARQUES CONCERNANT CERTAINES CATÉGORIES DE SUJETS SUSPECTS DE SYPHILIS NON TRAITÉE

A. — Sujets porteurs de lésions suspectes

Sur 158 cas vus avant traitement, 154 (97 %) concordent : 110 négatifs, 44 positifs. Ceci permet de faire confiance aux résultats sérologiques cardiolipidiques. Nous constatons d'ailleurs que c'est surtout une réponse négative, constatée chez un porteur de lésions suspectes, qui incite le clinicien à poursuivre ses investigations biologiques, car la sérologie classique a eu longtemps la réputation d'être en défaut dans certaines lésions que l'on qualifie pourtant de « syphilitiques ». Le test de Nelson, trouvé également négatif, a permis dans un grand nombre de cas de réparer cette erreur de diagnostic étiologique.

Ce fait est particulièrement significatif chez les femmes ayant présenté des *avortements* ou ayant accouché de fœtus mort-nés. Pour 13 cas sur les 14 dont la sérologie était négative, le test de Nelson, également négatif, a montré que la grande « avorteuse » n'était pas toujours en cause.

De même, chez les sujets atteints de *surdité* dont la sérologie était négative, le test de Nelson négatif a également permis d'éliminer l'étiologie syphilitique qui était jusqu'ici invoquée.

B. — Sujets ayant un proche parent syphilitique

Nous envisagerons particulièrement le cas des *enfants issus de parents syphilitiques*. L'étude des 111 dossiers

(tableau IX) de cette catégorie montre qu'il convient d'y distinguer :

1° *Des enfants issus de mères syphilitiques traitées avant leur naissance.* — Parfois, le traitement a été *antérieur à la grossesse,* et les anticorps progressivement éliminés sont en faible quantité ou totalement disparus chez la mère en gestation. Les nouveau-nés sont alors séro-négatifs ou présentent des réactions faibles ou dissociées, de titre inférieur ou égal à celui de leur mère. Les anticorps sont vite éliminés, et le nouveau-né laissé sans traitement deviendra rapidement négatif.

Mais, le plus souvent, la syphilis n'est découverte qu'à l'occasion de visites prénatales, et le traitement pénicilliné institué stérilise rapidement la mère, laissant son taux en anticorps encore souvent élevé au moment de l'accouchement. Les enfants naissent avec des réactions fortement positives, de titre inférieur ou égal à celui de leur mère. Nous constatons que tous les anticorps peuvent s'y retrouver. Ils disparaissent lentement et, quelques mois plus tard, les examens ne permettent souvent de dépister plus qu'un anticorps (réagine ou immobilisine), sans que les dissociations prédominent dans un sens ou dans un autre.

A titre d'exemple, nous rapportons le cas d'une femme dont la syphilis fut dépistée à l'occasion d'une première grossesse. Un traitement pénicilliné lui fut administré au sixième mois de la gestation. La mère et l'enfant présentaient à la naissance des réactions positives (Kline positif au 1/32 chez la mère, au 1/16 chez l'enfant). Suivis sérologiquement par la réaction quantitative de Kline, le taux de la mère restait très élevé, tandis que celui de l'enfant baissait régulièrement, montrant ainsi nettement la différence d'élimination des anticorps : anticorps de la mère depuis longtemps élaborés au sein de son organisme, s'éliminant très lentement; anticorps de l'enfant transmis passivement par voie placentaire, disparaissant rapidement. Cependant, cette disparition n'est rapide que comparativement à celle des anticorps de la mère puisque, chez cet enfant, vingt-six mois après la naissance, il nous a été encore possible de détecter l'immobilisine, à un taux faible il est vrai (41 p. 100). Cette femme, toujours séro-positive, fut à nouveau traitée par son médecin au cours d'une deuxième et d'une

troisième grossesse. Chez le deuxième enfant, on a pu, au huitième mois, constater encore une sérologie cardiolipidique dissociée et un test de Nelson faiblement positif, tandis que chez le troisième enfant, déjà au quatrième mois, nous constations des réactions entièrement négatives. Celles des deux aînés s'étaient alors négativées.

Donc, quarante-quatre mois après son traitement, une mère, qui sérologiquement était encore positive (Kline positif au 1/4), avait pu mettre au monde trois enfants indemnes de syphilis. N'est-ce point là un test de guérison ? Le tréponème a disparu malgré un « B.-W. » qu'on aurait, il y a quelques années, qualifié d' « irréductible ».

2° *Des enfants issus de mères syphilitiques non traitées* (ces cas sont rares, puisque les examens prénataux permettent généralement de les dépister et de les traiter). — Le nouveau-né reçoit les anticorps maternels, mais aussi le tréponème pathogène, si bien qu'à la naissance il élaborera les anticorps pour son propre compte. Suivi sérologiquement par la réaction quantitative de Kline, on pourra constater une élévation rapide de son taux d'anticorps.

Nous rapportons le cas typique d'une mère n'ayant pas été traitée au cours de la grossesse. L'ascension rapide du taux en réagine chez le nouveau-né imposa chez la mère et l'enfant un traitement qui permit de constater une disparition lente des anticorps maternels, tandis que l'enfant, infecté de date récente, se négativait rapidement.

3° *Des enfants dont les parents sont découverts positifs après leur naissance.* — La découverte d'une syphilis d'un père ou d'une mère permet, par l'examen systématique de leurs enfants, de rechercher ceux d'entre eux qui ont pu être contaminés. La contamination a pu être acquise dans le milieu familial.

Nous citerons cette famille où la mère a présenté, à un dépistage systématique prénatal, des plaques muqueuses, le père un chancre, la fille (trois ans) une sérologie positive, le garçon (dix-huit mois) des plaques muqueuses et une sérologie positive. Ces enfants traités furent très vite négatifs.

Mais, le plus souvent, il est plus difficile de savoir si la contamination a eu lieu avant ou après la naissance.

Cette autre mère, dépistée positive ainsi que son mari, a un enfant (quatre ans) négatif, un autre (deux ans) positif. S'agit-il pour ce dernier d'une contamination *in utero* ? Nous pouvons le penser d'après l'évolution des anticorps chez cet enfant après traitement, puisque deux ans plus tard on détectait encore faiblement la présence de réagine.

En résumé, nous trouvons, chez les enfants, des sujets non syphilitiques, bien qu'ayant des réactions positives, des syphilis congénitales et des syphilis acquises Nous ne ferons pas grande distinction entre ces deux dernières catégories, car nous considérons que la syphilis congénitale est une syphilis acquise *in utero* ou au moment de l'expulsion.

C. — Dépistage systématique. — Son intérêt

40 % des sérums examinés au Laboratoire du Centre de Prophylaxie antivénérienne proviennent de dépistages systématiques : 2,7 % sont positifs. Le cas de tout sujet trouvé positif à l'examen sérologique est approfondi cliniquement et contrôlé par le test de Nelson. Les nombreuses syphilis ainsi dépistées ont pu être traitées, évitant de cette façon les accidents tardifs ultérieurs et la transmission possible de la maladie à l'entourage.

Certaines catégories sont particulièrement intéressantes du point de vue prophylactique : ce sont les dépistages prénuptiaux et prénataux. Ils permettent d'éloigner le spectre de la syphilis congénitale. En trois ans, 85 femmes enceintes ignorant leur maladie ont pu, grâce au dépistage systématique prénatal, avoir des enfants normaux. Bien mieux, leur famille, souvent, a pu être également protégée; telle cette jeune mère qui, trouvée positive au huitième mois de sa grossesse, a permis de dépister et traiter son mari et ses deux enfants en bas âge, protégeant ainsi cinq personnes.

Toutefois, c'est le dépistage dans les prisons qui permet de détecter le plus grand nombre de syphilis (la statistique des quatre dernières années montre que 11 % des prisonniers présentent des réactions positives).

Le nombre de syphilis dépistées tend à baisser ces dernières années, mais non à s'annuler. Il est permis d'espérer, si les contrôles sérologiques sont suivis, une stabilisation de la syphilis à un taux faible. Mais si, parce qu'on ne voit presque plus de syphilis primaire, on néglige la surveillance prophylactique, on aura tôt fait de revoir ce fléau social que les progrès de la science thérapeutique et sérologique ont mis en sommeil.

CHAPITRE II

RÉSULTATS OBTENUS PAR LE TEST DE KOLMER UTILISANT COMME ANTIGÈNE LA SUSPENSION DE TRÉPONÈME DE CULTURE (PALLIGNOST)

I. — RÉSULTATS GÉNÉRAUX

Parmi les 1.000 sérums précédemment choisis, 314 ont été testés également par la réaction de Kolmer-Palligost (*).

Nous rapportons (tableau XIII) les résultats obtenus avec

TABLEAU XIII

Résultats du test de Kolmer-Pallignost (P) en fonction des résultats sérologiques cardiolipidiques (S) et du test de Nelson (N).

	Concordants S N		Discordants S N	
	S + N +	S — N —	S + N —	S — N +
P +	**125**	25	10	12
P —	8	**115**	5	14

Les chiffres expriment le nombre de cas.

(*) Nous désignerons le test Kolmer-Pallignost par P.

ce test dans le cas où sérologie cardiolipidique et test de Nelson concordent (positifs et négatifs), et dans le cas où sérologie cardiolipidique et test de Nelson discordent (S + N — et S — N +).

Pour 239 cas *(76 %)* il y a concordance totale entre les trois types de tests (tableaux XIII et XIV). Dans 125 cas ils sont tous positifs, alors que dans 115 cas ils sont tous négatifs.

TABLEAU XIV

Résultats obtenus par la recherche des différents anticorps : Pourcentage de résultats concordants (S, N, P sont de même signe) ou discordants (S, N ou P est de signe contraire aux deux autres).

	Concordants (pourcentage)		Discordants (pourcentage)	
Résultats généraux (314 cas)..	**76**	(239 cas)	**24**	(75 cas)
Syphilis récente (72 cas)	**51,5**	(37 cas)	**48,5**	(35 cas)
Syphilis tardive (8 cas)	**100**	(8 cas)	**0**	(0 cas)
Sujets suspects de syphilis (234 cas)	**83,2**	(194 cas)	**16,8**	(40 cas)

Le test Kolmer-Pallignost est plus fréquemment positif (172 cas) que le test de Nelson (159 cas) et que la sérologie cardiolipidique (148 cas).

Le titre moyen obtenu avec la réaction quantitative de Kolmer-Pallignost (19,9) est supérieur à celui obtenu avec la réaction quantitative de Kline (8,3) (tableau XV), cet écart étant encore plus net chez les syphilitiques traités (10,2 au lieu de 0,93) (tableau XV). Ceci n'est pas dû à une différence de sensibilité entre une réaction de fixation du complément et une réaction de micro-agglutination, puisque nous avons eu l'occasion de montrer que les réactions de Kline et de Kolmer cardiolipidiques donnaient en moyenne sensiblement le même titre.

TABLEAU XV

COMPARAISON DES TITRES OBTENUS PAR LES TESTS DE KLINE QUANTITATIF ET DE KOLMER-PALLIGNOST QUANTITATIF.

	NOMBRE DE CAS	TITRE MOYEN	
		KLINE	PALLIGNOST
Résultats généraux	167	**8,3**	**19,9**
Traités	72	0,93	10,2
Non traités	95	13,85	27,4
Résultats dans chaque catégorie clinique :			
Syphilis récente	31	6,34	20,8
Syphilis tardive	7	2,58	14
Sujets suspects de syphilis	129	9	20

Les titres sont exprimés par l'inverse du taux de dilution.

II. — RÉSULTATS DANS CHAQUE CATÉGORIE CLINIQUE

Nous examinerons maintenant en détail le cas des sérums présentant une discordance quelconque entre les trois types de tests.

A. — CAS DES SYPHILIS RÉCENTES

Nous constatons un grand nombre de résultats discordants (35 cas sur 72, soit 48,5 %) (tableau XIV). Nous avons constaté ces discordances chez des malades traités depuis longtemps, en général par des méthodes « classiques ». Le plus souvent ce fut le test PALLIGNOST (18 cas) ou le test de NELSON (10 cas) qui furent seuls positifs.

Pour 1 cas, seule la sérologie cardiolipidique était positive (tableau XVI).

TABLEAU XVI

Nombre de sérums présentant seulement un ou deux tests positifs parmi les trois suivants : Kline cardiolipidique (S), Kolmer - Pallignost (P) et test de Nelson (N).

Cas discordants où seules sont positives les réactions :	Syphilis récentes		Sujets suspects de syphilis	
	Traités	Non traités	Traites	Non traités
S + ...	1	0	1	3
N + ...	10	0	1	4
P + ...	18	0	4	3
S + N + ...	0	0	3	5
S + P + ...	1	0	4	5
N + P + ...	5	0	2	5
Total.....	35	0	15	25

Ceci montre que l'anticorps antitréponème de culture, après traitement, disparaît longtemps après la réagine, et le plus souvent après l'immobilisine. Un seul cas fait exception, puisque seule est présente la réagine, mais les résultats sérologiques y sont très discrets (Kolmer + +, V. D. R. L. et Kline négatifs).

B. — Cas des syphilis tardives

Nous n'avons trouvé aucun résultat discordant.

C. — Cas des sujets suspects de syphilis

Nous trouvons relativement peu de résultats discordants (40 sur 234, soit *16,8* %), mais aussi bien chez les sujets traités que chez les non traités (tableau XIV). Tel ou tel

anticorps est détecté sans qu'on puisse noter avec prédominance la présence de l'un d'entre eux.

Cependant, examinant les cas où *l'anticorps antitréponème de culture fait défaut* (16 cas) (S +, N +, S + N +), nous constatons que la sérologie cardiolipidique donne presque toujours des résultats dissociés ou douteux avec Kline négatif ou peu différent de 1, et que le test de Nelson est inférieur à 100 %. Deux cas font exception : un enfant de dix jours, issu de mère syphilitique non traitée, ayant un Kline positif au 1/4; un dépistage prénuptial avec test de Nelson 68 % et Kline positif au 1/4.

Mais, au contraire, *si l'anticorps antitréponème de culture est présent seul* (P +) dans le sérum (7 cas), il est presque toujours à un taux non négligeable. L'examen des 7 cas rencontrés montre que :

4 cas ont été dépistés et traités il y a un temps variable (douze, dix, huit et quatre ans). Tous les anticorps ont été éliminés, sauf l'anticorps antitréponème de culture.

3 cas de sujets suspects de syphilis, non traités, ont seuls le test de Kolmer-Pallignost positif.

Il serait hâtif de conclure à un défaut de spécificité.

Examinant leur histoire, il s'agit :

1° D'un dépistage prénatal, dont un interrogatoire approfondi fit avouer une ancienne syphilis primaire traitée;

2° D'un enfant issu de mère syphilitique traitée qui présentait les divers anticorps présents à sa naissance;

3° D'un enfant ayant présenté antérieurement des réactions cardiolipidiques positives.

Il s'agit donc non de fausses réactions positives, mais d'une élimination lente de l'anticorps antitréponème de culture.

*
**

Cas particulier : passage des anticorps antitréponème de culture à travers le placenta.

Nous avons pu constater la présence de cet anticorps

chez certains enfants issus de mères syphilitiques traitées pendant la grossesse. Pour l'un d'entre eux, le prélèvement, fait chez la mère et l'enfant le jour de la naissance, a montré le passage transplacentaire de tous les anticorps :

	Kline	Kolmer-Pallignost	Nelson
Mère	1/2	1/32	+
Enfant	1	1/16	+

Cet enfant n'était pas syphilitique puisque, quatre mois plus tard, il avait éliminé presque tous les anticorps maternels; seul était encore tout juste positif le test de Kolmer-Pallignost.

*
**

Les réactions quantitatives, cardiolipidiques et tréponémiques nous ont montré que :

— L'anticorps antitréponème de culture était plus souvent présent dans le sérum de sujets syphilitiques ou suspects de syphilis, que les autres anticorps;

— Son titre était généralement plus élevé que la réagine.

Bien que nous n'ayons pu suivre l'apparition et la disparition des anticorps antitréponème de culture chez un même individu, ces conclusions nous permettent de penser qu'il apparaît très tôt, disparaît très tard et est présent dans l'organisme à un taux élevé.

L'antigène Pallignost ne semble pas donner de réactions faussement positives puisqu'on retrouve toujours un passé syphilitique lorsque seul il donne des résultats positifs.

CHAPITRE III

INFLUENCE DE LA NATURE ET DE LA PRÉCOCITÉ DU TRAITEMENT SUR LES RÉACTIONS SÉROLOGIQUES

I. — CLASSIFICATION DES SÉRUMS

Les sérums que nous avons examinés provenaient de malades ayant reçu des traitements de toute nature :

1° *Traitement classique :* arsénothérapie, bismuthothérapie, traitement mercuriel [24];

2° *Pénicillinothérapie* comportant des modalités diverses [60] :

Pénicilline G,

Pénicilline retard,

Association pénicilline-bismuth.

Un certain nombre de sujets traités classiquement ont, pour des raisons diverses (B.-W. dit « irréductible », B.-W. « oscillant », grossesse, etc), été retraités par la pénicilline quelques années plus tard. Ces cas ne seront pas envisagés dans notre comparaison.

Le traitement a été pratiqué dès qu'était posé le diagnostic, c'est-à-dire à des périodes très variables de la maladie. L'époque du traitement, par rapport à celle du début de la maladie, n'étant connue que pour les syphilis récentes, nous étudierons à part cette catégorie clinique.

Nous comparerons les résultats obtenus avec ceux des sujets atteints de syphilis tertiaire ou latente pour lesquels la date de contamination inconnue est le plus souvent lointaine.

Nous classerons donc nos sérums en quatre groupes :

1° Syphilis récentes :
Traitement classique (c),
Pénicillinothérapie (p) ;

2° Syphilis latentes et tardives :
Traitement classique (c),
Pénicillinothérapie (p).

II. — EXPRESSION DES RÉSULTATS

Pour chaque groupe, nous avons rapporté les divers cas en fonction de leurs résultats sérologiques et du nombre d'années depuis lequel a débuté le traitement (tableaux XVII et XVIII).

Nous constatons que les traitements classiques sont appliqués depuis longtemps: les traitements pénicillinés sont beaucoup plus récents. Pour comparer les pourcentages de négativité obtenus au bout d'un certain temps, il est nécessaire de tenir compte de ce facteur. C'est pourquoi nous avons, dans chaque groupe, calculé « l'âge moyen du traitement », c'est-à-dire en moyenne depuis combien d'années a débuté le traitement. Nous trouvons les chiffres suivants : syphilis récentes, c. 7,6, p. 1,93; syphilis tardives et latentes, c. 6,9, p. 1,83.

Dans chaque groupe, nous calculons le nombre de sérums devenus négatifs (S — N —). Nous en déduisons le pourcentage de sérums négatifs. Nous trouvons les chiffres suivants : syphilis récentes, c. 70 %, p. 57 % ; syphilis tardives et latentes, c. 29 %, p. 15 %.

Mais ces chiffres ne peuvent être comparés que si nous tenons compte de « l'âge moyen du traitement ». Le pour-

TABLEAU XVII

DISPARITION DES ANTICORPS EN FONCTION DE LA NATURE DU TRAITEMENT. CAS DES **syphilis récentes.**

Traitement pénicilliné :

TRAITEMENT DEPUIS :	NOMBRE DE CAS S + N +	NOMBRE DE CAS S — N +	NOMBRE DE CAS S + N —	NOMBRE DE CAS S — N —
Moins d'un an	8	2	11	16
1 à 2 ans	3	2	2	10
2 à 3 ans	3	6	0	13
3 à 4 ans	1	2	0	18
4 à 5 ans	2	0	0	5
5 à 6 ans	3	1	1	1
6 à 7 ans	1	3	0	4
7 à 8 ans	0	0	0	0
8 à 9 ans	0	0	0	2
9 à 10 ans	0	0	0	0
10 ans et plus	0	0	0	0
Total des cas.	21	16	14	69

Pourcentage des résultats négatifs : 57 %.
« Age moyen » : 1,93.
Pourcentage des résultats négatifs en un an : 57/1,93 = 32,5 %.

Traitement classique :

TRAITEMENT DEPUIS :	NOMBRE DE CAS S + N +	NOMBRE DE CAS S — N +	NOMBRE DE CAS S + N —	NOMBRE DE CAS S — N —
Moins d'un an	0	0	0	0
1 à 2 ans	0	0	0	3
2 à 3 ans	0	1	0	1
3 à 4 ans	1	0	0	1
4 à 5 ans	2	0	0	3
5 à 6 ans	0	1	0	11
6 à 7 ans	2	1	0	8
7 à 8 ans	0	2	3	5
8 à 9 ans	0	3	0	12
9 à 10 ans	1	2	1	7
10 ans et plus	12	1	0	28
Total des cas.	18	11	4	79

Pourcentage des résultats négatifs : 70 %.
« Age moyen » : 7,6.
Pourcentage des résultats négatifs en un an : 70/7,6 = 9,2 %.
S = sérologie cardiolipidique. N = test de NELSON.

TABLEAU XVIII

DISPARITION DES ANTICORPS EN FONCTION DE LA NATURE DU TRAITEMENT. CAS DES **syphilis latentes et tardives.**

Traitement pénicilliné :

TRAITEMENT DEPUIS	NOMBRE DE CAS S+ N+	NOMBRE DE CAS S— N+	NOMBRE DE CAS S+ N—	NOMBRE DE CAS S— N—
Moins d'un an	25	0	5	3
1 à 2 ans	18	0	1	4
2 à 3 ans	19	2	0	3
3 à 4 ans	8	0	1	3
4 à 5 ans	3	1	0	0
5 à 6 ans	5	0	0	0
6 à 7 ans	0	0	0	1
7 à 8 ans	1	0	0	1
8 à 9 ans	0	0	0	1
9 à 10 ans	0	0	0	0
10 ans et plus	1	0	0	0
Total des cas.	80	3	7	16

Pourcentage des résultats négatifs : 15 %.
« Age moyen » : 1,83.
Pourcentage des résultats négatifs en un an : 15/1,83 = 8,2 %.

Traitement classique :

TRAITEMENT DEPUIS	NOMBRE DE CAS S+ N+	NOMBRE DE CAS S— N+	NOMBRE DE CAS S+ N—	NOMBRE DE CAS S— N—
Moins d'un an	3	0	0	0
1 à 2 ans	1	1	0	0
2 à 3 ans	2	0	0	2
3 à 4 ans	3	0	0	2
4 à 5 ans	4	0	0	1
5 à 6 ans	5	0	0	5
6 à 7 ans	7	1	0	1
7 à 8 ans	3	2	1	3
8 à 9 ans	2	1	1	1
9 à 10 ans	4	1	0	3
10 ans et plus	16	1	3	8
Total des cas.	50	7	5	26

Pourcentage des résultats négatifs : 29 %.
« Age moyen » : 6,9.
Pourcentage des résultats négatifs en un an : 29/6,9 = 4,2 %.
S = sérologie cardiolipidique. N = test de NELSON.

centage de sérums négatifs en un an sera obtenu en divisant le pourcentage de sérums négatifs de l'ensemble par « l'âge moyen du traitement ». Nous trouvons ainsi les chiffres suivants : syphilis récentes, c. $\frac{70}{7,6}$ = 9,2 % (*), p. $\frac{57}{1,93}$ = 32,5 % ; syphilis tardives et latentes : c. $\frac{29}{6,9}$ = 4,2 %, p. $\frac{15}{1,83}$ = 8,2 % (fig. 6).

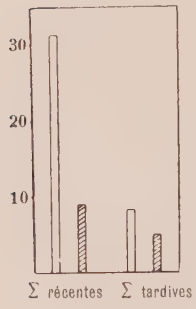

FIG. 6.

Pourcentage de réactions négatives en un an (sérologie cardiolipidique et test de NELSON). Résultats obtenus dans les syphilis récentes et les syphilis tardives, par les traitements classiques (surface hachurée) et par les traitements pénicillinés (surface blanche).

III. — DISPARITION DES ANTICORPS EN FONCTION DE LA NATURE DU TRAITEMENT

Trois fois plus de sérums sont négativés dans le courant de la première année avec le traitement pénicilliné qu'avec le traitement classique. Ce fait est encore plus marqué pour les syphilis récentes (3,5 fois plus) que pour les syphilis latentes et tardives (presque 2 fois plus) (fig. 6).

Ces constatations s'expliquent facilement, car la pénicilline stérilise rapidement l'organisme et, par consé-

(*) Le pourcentage de négativation en un an chez les syphilitiques récents traités classiquement (9,2 %) semble, à priori, bien inférieur aux résultats signalés par JOULIA et ses collaborateurs en octobre-novembre 1947 (*Ann. Derm. Syph.*, 330-332). C'est, qu'en fait, il s'agit ici de la disparition de la réagine, mais aussi de l'immobilisine. De plus, les méthodes de détection utilisées pour la réagine sont actuellement dix et vingt fois plus sensibles que les réactions de MEINICKE opacification, KAHN et HECHT utilisées à l'époque.

quent, stoppe l'agression antigénique, alors que ce n'est qu'à la longue que le traitement classique débarrasse l'individu du tréponème. Or, chez les syphilitiques récents, la production d'anticorps devient rapidement importante, donc une stérilisation rapide aura d'autant plus d'effet sur la sérologie ultérieure puisqu'elle empêchera d'emblée la formation des anticorps. Un autre processus peut en outre être invoqué. Les métaux lourds, injectés de façon répétée, ne jouent-ils pas le rôle d'adjuvants capables d'augmenter la production des anticorps *in vivo* et, par conséquent, de retarder le moment de leur élimination complète ?

IV. — DISPARITION DES ANTICORPS EN FONCTION DE LA PRÉCOCITÉ DU TRAITEMENT

3,5 fois plus de sérums sont négativés dans le courant de la première année chez les syphilitiques récents que chez les syphilitiques latents et tardifs. Ce fait est encore plus marqué avec le traitement pénicilliné (4 fois plus) qu'avec le traitement classique (2,25 fois plus) (fig. 6).

Ceci vérifie les constatations qui sont aujourd'hui classiques et qui s'expliquent fort bien par la théorie immunologique du « souvenir » antigénique que conserve l'organisme infecté depuis longtemps.

V. — DISSOCIATIONS SÉROLOGIQUES CHEZ LES MALADES TRAITÉS

Comme nous l'avons déjà remarqué, les dissociations sont dans l'ensemble aussi fréquemment en faveur de l'immobilisine que de la réagine; mais il apparaît cependant que lorsqu'il y a eu traitement classique (sans pénicilline), nous trouvons 2 fois plus de cas où la réagine a

disparu avant l'immobilisine (tableau XIX), résultats conformes à l'évolution physiologique de ces deux anticorps.

TABLEAU XIX

Nombre de résultats dissociés (sérologie cardiolipidique [S], test de Nelson [N]) chez les malades traités.

	S — N +	S + N —
Traitement pénicilliné	19	21
Traitement classique	18	9

Si les traitements pénicillinés semblent contredire ces constatations, c'est qu'ils permettent de stopper rapidement l'infection et que, de plus, ils sont appliqués à une époque où les sujets, grâce à de fréquents dépistages systématiques, sont traités précocement. On doit donc voir, actuellement plus qu'autrefois, un schéma de disparition des anticorps analogue à celui des syphilis récentes.

CONCLUSION DE LA DEUXIÈME PARTIE

L'examen des résultats obtenus par la recherche des différents anticorps, sur 1.000 sérums choisis parce qu'ils posaient un problème clinique ou sérologique, nous a donné un certain nombre de résultats discordants que nous avons pu, le plus souvent, attribuer au décalage des courbes d'évolution de ces anticorps.

Les dissociations entre la sérologie cardiolipidique et le test de Nelson se produisent en général quand il y a un taux en anticorps faible.

L'anticorps antitréponème de culture est plus souvent présent dans les sérums que la réagine et l'immobilisine, ce qui ne veut point dire qu'il est plus ou moins spécifique, mais plutôt qu'il apparaît tôt au cours de l'infection syphilitique et qu'il s'élimine lentement chez les malades traités.

Les traitements pénicillinés semblent permettre un retour plus rapide à la négativité sérologique que les traitements classiques.

TROISIÈME PARTIE

LES ANTICORPS AU COURS DE LA SYPHILIS EXPÉRIMENTALE

AVANT-PROPOS

Bien que seuls aient été envisagés dans notre étude les cas des sujets présentant des dossiers suffisamment complets, il faut tenir compte, dans les observations cliniques retenues, d'une certaine part d'inexactitude. Pour le malade parfois un peu simple, il est déjà difficile de dire avec précision les symptômes présentés, le traitement institué, la chronologie exacte des faits, et à plus forte raison quand il s'agit de constatations remontant à vingt ou trente ans. De plus, une maladie telle que la syphilis, dont la découverte peut avoir de graves conséquences sociales, incite souvent le malade à dissimuler. Le médecin devra donc parfois interpréter le récit qui lui est fait.

L'expérimentation animale, si elle ne peut remplacer l'étude clinique, permet au moins de connaître avec précision toutes les modalités de l'infestation (date, point d'inoculation, quantité de germes inoculés) et du traitement. En outre, la vie courte de l'animal, ainsi que la richesse des inoculums, permet d'accélérer les étapes du développement de l'infection et ainsi, en peu d'années, d'avoir des résultats qui correspondraient à ceux d'une génération humaine. Enfin, l'expérimentation a un champ d'action beaucoup plus grand sur l'animal à qui l'on fait subir souvent, dans un but scientifique, des opérations fort mutilantes.

Après avoir exposé les techniques d'expérimentation utilisées, nous envisagerons la recherche des anticorps syphilitiques, par les tests sérologiques précédemment envisagés et par les tests allergiques. Cette étude sera faite chez l'animal sain, syphilisé, et syphilisé traité. Nous verrons ensuite le problème de la pluralité des anticorps ainsi détectés.

CHAPITRE PREMIER

TECHNIQUES D'EXPÉRIMENTATION

C'est au *Lapin* que nous nous sommes adressée pour notre expérimentation, d'une part parce que la grosse quantité d'animaux nécessaire à la mise en train d'un test de Nelson de routine nous permettait d'avoir un matériel économique et abondant, d'autre part parce que le lapin est vraiment un animal pratique en matière de syphilis. Les souris [69, 126] font exclusivement une infection inapparente et le seul critère de syphilis est chez elle l'examen histologique de coupes de ganglions. L'infection chez le cobaye est difficile à préciser [10]. Enfin, le rat, que nous avons tenté d'inoculer par voie intratesticulaire, ne nous a point donné d'orchite.

Toutes les races de lapins sont sensibles à l'infection. Nous avons utilisé tour à tour le lapin rustique, l'albinos, le rex, le fauve de Bourgogne, le lapin russe. Cette dernière race, qui a l'avantage d'être de petite corpulence, mais de posséder de gros testicules, s'est montrée très sensible à l'inoculation. Elle semblerait particulièrement intéressante pour le maintien *in vivo* du tréponème.

Inoculation :

Nous avons pratiqué chez ces lapins différentes techniques d'inoculation, en rapport avec les travaux en cours : inoculation sous-scrotale d'un broyat de ganglion, injec-

tion intratesticulaire d'une suspension de tréponèmes obtenue à partir d'une orchite précoce ou d'un syphilome, injection intratesticulaire d'une telle suspension, mais conservée en milieu glycériné et congelé, etc. Ces inoculations, suivant leur richesse et la réceptivité de l'animal, nous ont donné une orchite précoce utilisable pour le test de Nelson, une orchite tardive, un syphilome ou même une syphilis inapparente vérifiée par les tests sérologiques. Certains, parmi nos animaux, avaient été irradiés au préalable et nous ont donné une pullulation intratesticulaire souvent importante sans orchite apparente.

Prélèvement du sang :

Les prélèvements de sang ont été faits sur lapin laissé sans nourriture depuis la veille, ce qui a considérablement diminué le nombre de sérums anticomplémentaires. Les prélèvements aseptiques ont été faits par ponction cardiaque, tandis que les quantités importantes de sang non stérile étaient prélevées par ponction veineuse sous vide modéré, technique utilisée depuis quelques années au Laboratoire.

Prélèvement des testicules :

A l'ablation des testicules sur l'animal tué, préconisée par Nelson dans le but d'extraire le tréponème, nous avons préféré le prélèvement « chirurgical » qui nous permettait de conserver l'animal. La technique que nous avons utilisée est excessivement simple et peut se faire sans anesthésie et sans asepsie. Après avoir attaché l'animal, pris chacun de ses testicules dans une longue pince, on découpe la peau, ligature et coupe le cordon et recoud les deux lèvres de l'incision cutanée. Par ce simple procédé, nous n'avons perdu aucun animal, ni par choc traumatique, ni par infection consécutive à cette plaie septique.

CHAPITRE II

LES TESTS SÉROLOGIQUES DE LA SYPHILIS CHEZ LE LAPIN NORMAL

Afin de pouvoir interpréter les résultats sérologiques obtenus chez le lapin syphilisé, nous avons examiné systématiquement, par la réaction quantitative de Kline, 65 lapins sains, de toute race et de toute provenance.

Nous avons obtenu :

49 résultats négatifs,
7 — douteux,
5 — positifs avec le sérum pur seulement,
4 — positifs à des dilutions allant de 1/2 à 1/8.

Le nombre des sérologies spontanément positives est néanmoins beaucoup plus restreint avec ces réactions qu'avec les tests à antigènes empiriques utilisés précédemment [36].

Deux hypothèses possibles permettent d'expliquer les résultats positifs :

Tout d'abord, les réactions sérologiques, et en particulier les tests de floculation, sont sensibles à des facteurs non spécifiques [96] : teneur du sérum en protéines, en électrolytes. Les tests équilibrés pour le sérum d'espèce humaine peuvent donner des résultats légèrement modifiés avec des sérums d'espèces animales diverses. Cette hypo-

thèse expliquerait le nombre de réactions de KLINE douteuses constatées.

Mais lorsque le taux de réagine est élevé, on peut alors penser que le lapin est infecté par un tréponème voisin de celui de l'homme *(Treponema cuniculi)*, et que les sérologies positives chez ces animaux non syphilisés correspondent à une immunité croisée entre les deux tréponèmes [63]. Tel semble être le cas d'un animal qui présentait spontanément un test de KLINE positif au 1/8 et un test lymphocytaire positif (*). Des examens sérologiques ultérieurs montrèrent la négativation progressive du test de KLINE (fig. 7) ; au bout d'un an, les réactions cardiolipidiques et tréponémiques étaient négatives.

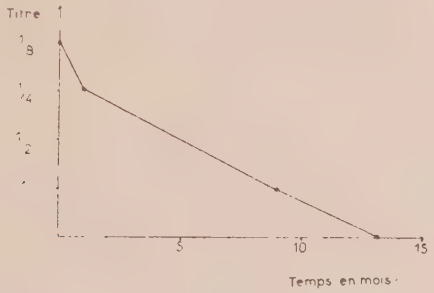

FIG. 7.

Evolution de la courbe sérologique (KLINE quantitatif) du lapin n° B 35 ayant présenté spontanément les tests sérologiques et les tests allergiques syphilitiques positifs.

D'après ces résultats, nous pensons qu'il est possible de tenir compte des tests sérologiques chez le lapin, car le taux moyen observé chez l'animal « neuf » est bien négligeable par rapport au taux que l'on obtient chez les animaux syphilisés. Pour éliminer tout doute, il suffira de pratiquer les tests avant l'inoculation et de ne retenir que les animaux présentant des résultats négatifs ou tout au plus « douteux ».

(*) Voir chapitre suivant.

CHAPITRE III

LES ANTICORPS CHEZ LE LAPIN SYPHILISÉ

Les anticorps élaborés chez le lapin syphilitique ont été mis en évidence par deux méthodes : les tests sérologiques et les tests allergiques.

I. ANTICORPS DÉTECTÉS PAR LES TESTS SÉROLOGIQUES

Nous envisagerons ici particulièrement l'étude de la réagine, l'immobilisine n'ayant été recherchée que dans quelques cas particuliers. Pour avoir des résultats comparables, nous ne retiendrons que les animaux à *sérologie initiale négative*, inoculés *sans irradiation préalable*, par *voie intratesticulaire* et à *doses fortes*.

Pour chaque animal, nous avons établi la courbe sérologique montrant l'évolution de la réagine en fonction de l'âge de la maladie. Les courbes se sont montrées extrêmement fluctuantes et à allure très variable d'un animal à un autre. Néanmoins, l'examen de leur ensemble (fig. 8) nous permet de déduire une courbe moyenne que nous avons pu préciser par le calcul : le taux maximum (réaction de KLINE en moyenne positive au 1/40) s'obtient au bout d'un mois environ (moyenne de 27 cas).

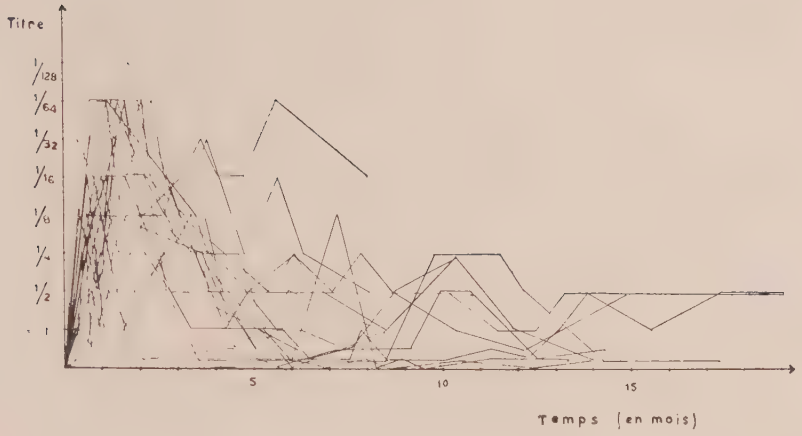

Fig. 8.

Courbes sérologiques (Kline quantitatif) chez vingt-sept lapins. Leur ensemble permet d'entrevoir le tracé d'une courbe moyenne.

En fait, les écarts sont grands d'un animal à un autre, puisque la production totale d'anticorps, au bout d'un certain temps (six mois), exprimée par la surface planimétrée comprise entre la courbe sérologique et l'axe des temps, est variable dans le rapport de 1 à 6.

La réponse à l'agression antigénique est donc assez rapide si l'on songe que, chez l'homme, les taux les plus élevés ne s'obtiennent qu'après plusieurs années. Elle est d'intensité très variable, car elle dépend de deux facteurs : d'une part la richesse de l'inoculum en germes pathogènes et, d'autre part, la capacité de production d'anticorps d'un animal à un autre.

Les lapins irradiés semblent se comporter autrement, la lyse des lymphocytes provoqués par les rayons X bloque pour un certain temps la possibilité de répondre à une agression antigénique ultérieure. Mais, compensant cette lyse par une production lymphocytaire intense, on voit apparaître avec un certain retard, un taux d'anticorps élevé, parfois supérieur à celui des lapins normaux.

Si on laisse évoluer la syphilis sans traitement, la produc-

tion de réagine diminue irrégulièrement et oscille à un taux bas. Cependant, *nous n'avons jamais constaté de négativation totale spontanée* [46]. Parmi les animaux les plus anciens, inoculés depuis presque trois ans, une recherche systématique des anticorps a montré un taux faible en réagine, généralement plus élevé en anticorps antitréponème de culture, et un test de Nelson toujours positif (tableau XX).

TABLEAU XX

Résultats des tests sérologiques et allergiques montrant la présence du tréponème et des anticorps chez de vieux lapins syphilitiques **non traités.**

N° du Lapin	Age de la Maladie (mois)	Sérologie cardiolipidique				Sérologie tréponém. Pallignost quantitatif	Test de Nelson	Test lympho-cytaire	
		Kolmer	V.D.R.L.	Kline	Kline quantit.			Reiter	Pénicilline
14	32	++	—	++	1	1/16	+ 100 %	+	+
37	30	++++	±	+++	1/2	1/32	+ 91 %	+	+
36	30	+	—	±	# 1	—	+ 100 %	+	+
A 71	36	++++	±	+++	1/2	1/32	+ 100 %	+	±
B 54	14	++++	—	++++	1/2	1/32	+ 100 %	»	»

II. — LES TESTS ALLERGIQUES

La présence d'anticorps sériques confère à l'animal un état allergique mis en évidence par une technique simple, alors que chez l'homme le stress allergique se traduit par une chute des éosinophiles [61]. Nous avons pu montrer que, chez l'animal, ce sont les lymphocytes qui, par leur variation quantitative, reflètent le plus complètement la

réponse à une agression [99, 43]. La numération des lymphocytes a été faite en soustrayant du nombre des leucocytes totaux celui des cellules qui résistent à l'action lytique du liquide de Dunger (*).

Le stress, chez les lapins syphilisés, a été provoqué par injection intraveineuse de lysat de tréponèmes de culture lavés (souche Reiter), l'extrait de tréponèmes pathogènes (souche Nichols) ayant donné des réponses non spécifiques, dues sans doute à la présence inévitable de protéines étrangères.

Il est constaté, dans les heures qui suivent l'injection,

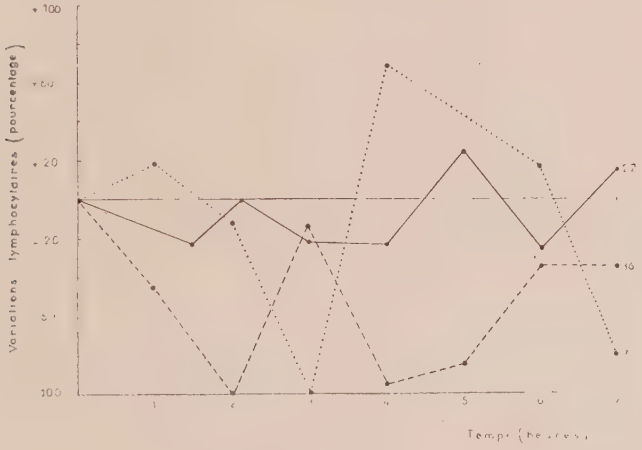

Fig. 9.

Evolution de la teneur du sang en lymphocytes après injection d'extrait de tréponèmes (Reiter) à des lapins syphilitiques.
Lapin n° 36 : syphilitique;
Lapin n° 22 : syphilitique traité, séro-négatif;
Lapin n° 7 : syphilitique traité, séro-positif.

une diminution de la moitié au moins des lymphocytes, cette réponse pouvant se faire parfois en deux temps, une poussée de lymphocytose brisant en quelque sorte la conti-

(*) Formule du liquide de Dunger :

Solution aqueuse d'éosine à 1 p. 100	1 volume;
Acétone	1 — ;
Eau distillée	10 volumes.

nuité de la réponse (fig. 9). Au contraire, les lapins témoins, non syphilisés et à sérologie négative, n'ont jamais donné qu'une variation faible des lymphocytes, inférieure à 20 %.

Le test lymphopénique-Reiter s'est montré toujours positif pour des lapins syphilisés depuis un temps variant de dix-sept jours à plusieurs mois. En particulier, certains d'entre eux furent testés après presque trois ans d'évolution (tableau XX). Les tests étaient encore positifs alors que la sérologie classique oscillait à un taux faible, confirmant ainsi qu'il n'y avait pas eu, chez ces vieux syphilitiques, de négativation spontanée (*).

Rappelons ici (**) le cas d'un animal (B 35) présentant spontanément une réaction de Kline positive au 1/8. Le test lymphopénique-Reiter fut également positif, confirmant l'hypothèse déjà émise d'une infection par *Treponema cuniculi*.

Les tests lymphopéniques-Reiter semblent donc déceler de façon sensible la présence d'anticorps chez les animaux atteints de tréponématose.

(*) En outre, la présence de tréponème a pu être mise en évidence par un « test lymphopénique-pénicilline » : l'injection intraveineuse de pénicilline provoque chez l'animal encore parasité une lyse du tréponème responsable du stress. Ces tests lymphopéniques-pénicilline ont tous été positifs.

(**) Voir paragraphe concernant la sérologie systématique chez le Lapin.

CHAPITRE IV

LES ANTICORPS CHEZ LE LAPIN SYPHILITIQUE TRAITÉ

Nous avons pratiqué chez les lapins syphilisés des traitements pénicillinés à posologie variable dépendant du but recherché. Pour une stérilisation totale, nous avons administré en une ou deux injections des doses allant de 200 à 750.000 unités de pénicilline retard. Dans un but de recherche, nous avons été conduit parfois à appliquer des doses faibles et espacées de pénicilline G. L'efficacité du traitement institué a pu être montrée par les tests sérologiques et par les tests lymphopéniques.

I. — DISPARITION DES ANTICORPS CHEZ LE LAPIN SYPHILITIQUE TRAITÉ

Les lapins traités avec des doses supérieures *à 200.000 unités de pénicilline retard* ont *tous* présenté, dans les mois suivants, une courbe sérologique descendante (fig. 10). Pour certains d'entre eux, il nous a été possible de constater pendant plus de deux ans que la réaction de KLINE, devenue négative, s'y maintenait définitivement.

Des doses analogues de *pénicilline G,* administrées à intervalles espacés de deux à trois jours, ont pu, dans

Fig. 10.

Courbes sérologiques (Kline quantitatif) chez des lapins syphilitiques traités par des doses de pénicilline retard supérieures à 200.000 unités.

certains cas, stériliser totalement l'animal, mais ont aussi conduit, chez d'autres, à une remontée de la courbe sérologique, témoignant d'une rechute (exemples des lapins 21 et 22, inoculés dans les mêmes conditions et ayant présenté des courbes sérologiques identiques) (fig. 11) (*).

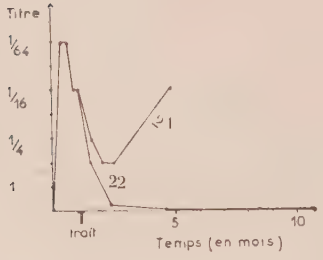

Fig. 11.

Traitement pénicilliné (trois fois 70.000 unités de pénicilline G) chez deux lapins inoculés simultanément et ayant présenté des résultats sérologiques identiques.

Lapin n° 22 : stérilisation complète.

Lapin n° 21 : échec du traitement.

On vérifie ainsi l'importance de la durée de la pénicillinémie que maintiennent les solvants retard.

Un bilan général pratiqué longtemps après le traitement a montré, chez quelques lapins syphilitiques suffisamment

(*) Résultats confirmant les travaux de R. C. Arnold [6].

traités, que l'anticorps antitréponème de culture était encore présent à des taux parfois élevés, alors que l'animal avait une sérologie classique et un test de Nelson négatif ou douteux, confirmant ainsi une disparition des différents anticorps, analogue à celle déjà signalée chez l'homme (tableau XXI).

TABLEAU XXI

Résultats des tests sérologiques et allergiques obtenus chez des lapins syphilitiques **traités** depuis longtemps.

N° du Lapin	Age de la Maladie (mois)	Age du traitement (mois)	Nature du traitement	Sérologie cardiolipidique				Sérologie tréponém. Pallignost quantit.	Test de Nelson	Test lymphocytaire	
				Kolmer	V. D. R. L.	Kline	Kline quantit.			Reiter	Pénicilline
22	34	33	Pénicil. G. : 60.000 100.000 75.000	—	—	—	»	—	—	—	—
7	36	35	Pénicil. retard : 2 × 250.000	—	—	—	»	1/8	—	+	—
B 27	15	14	Pénicil. retard : 2 × 250.000	—	—	—	»	—	—	»	—
B 31	16	14	Pénicil. retard : 2 × 250.000	—	—	±	# 1	1/16	± 30 %	»	»
B 55	14	8	Pénicil. retard : 750.000	—	—	+ + + +	1/2	1/4	— 17 %	»	»
12	10	9	Pénicil. retard : 2 × 250.000	—	—	—	»	»	»	»	—
8	13	12	Pénicil. retard : 2 × 250.000	+ + + +	—	—	»	»	»	—	—

II. — TESTS ALLERGIQUES CHEZ LE LAPIN SYPHILITIQUE TRAITÉ

Les tests lymphopéniques - pénicilline se sont toujours montrés négatifs chez les lapins suffisamment traités et ayant présenté une courbe sérologique nettement descendante, témoignant ainsi de la disparition totale du tréponème de l'organisme.

Les tests lymphopéniques-Reiter ont toujours été positifs chez les lapins récemment traités et présentant encore des réactions sérologiques nettement positives. L'état allergique persiste donc après la disparition du tréponème; il est dû à la présence d'anticorps dans l'organisme, longtemps après stérilisation.

Au contraire, chez quelques lapins syphilitiques depuis très longtemps traités et devenus sérologiquement négatifs, nous avons pu constater la disparition de cet état allergique (tableau XXI). Un cas limite intéressant est celui du lapin n° 7 (tableau XXI), pour lequel seul reste décelable l'anticorps antitréponème de culture et le test lymphopénique-Reiter.

CHAPITRE V

SENSIBILISATION DU LAPIN A L'UNE DES FRACTIONS ANTIGÉNIQUES DU TRÉPONÈME

Afin de provoquer chez l'animal la formation séparée des anticorps que nous avons pu détecter au cours de la syphilis, nous avons sensibilisé des lapins par un lysat de tréponème de culture (*). Les résultats des différents tests sérologiques et allergiques pratiqués chez ces animaux (tableau XXII) montrent que seuls ont été élaborés les anticorps antitréponème de culture. C'est donc que ces anticorps sont différents de l'immobilisine et de la réagine.

TABLEAU XXII

RÉSULTATS DES TESTS SÉROLOGIQUES ET ALLERGIQUES CHEZ DES LAPINS SENSIBILISÉS PAR UN EXTRAIT DE TRÉPONÈME DE CULTURE.

N° DU LAPIN	SÉROLOGIE CARDIOLIPIDIQUE			KOLMER-PALLIGNOST	NELSON	TEST LYMPHOCYTAIRE REITER
	KOLMER	V. D. R. L.	KLINE			
48	—	—	—	1/128	—	+
3	—	—	±	1/64	—	+

(*) Technique de sensibilisation : quatre injections intraveineuses en une semaine, d'un lysat de tréponème de culture. Injection de rappel, sous antihistaminique, après trois semaines de repos. Prélèvement la semaine suivante.

CONCLUSIONS DE LA TROISIÈME PARTIE

L'expérience sur l'animal nous a permis de suivre l'évolution de la réagine chez les sujets syphilitiques non traités. Chez les animaux traités, nous avons constaté la disparition progressive des anticorps et des dissociations sérologiques analogues à celles obtenues en clinique humaine.

La sensibilisation de lapins par un lysat de tréponème de culture a permis de montrer que les *trois anticorps envisagés dans notre travail sont des anticorps différents.*

RÉSUMÉ ET CONCLUSIONS GÉNÉRALES

Des progrès considérables ont été réalisés depuis quelques années dans le domaine de la sérologie de la syphilis, par la recherche des différents anticorps élaborés vis-à-vis du tréponème.

L'anticorps *antilipidique*, ou *réagine*, depuis longtemps connu, est actuellement mis en évidence par des tests qualitatifs et quantitatifs tenant compte des principes immunologiques et utilisant comme antigènes des complexes phosphatidiques purifiés (cardiolipide) permettant des réactions à la fois sensibles, spécifiques et reproductibles.

L'anticorps *antiprotéique*, mis en évidence par une réaction de fixation du complément utilisant comme antigène une suspension de tréponèmes de culture, permet d'étendre l'éventail sérologique grâce à des techniques simples analogues aux précédentes.

L'immobilisine est l'anticorps détecté par l'immobilisation *in vitro*, en présence de complément, du tréponème pathogène lui-même. Utilisant l'agent infectieux responsable de la syphilis, sa spécificité est hors de doute, du moins pour le groupe des tréponématoses. Mais son exécution, malgré les simplifications constantes qui sont apportées par les trente-deux laboratoires du monde qui le pratiquent, est encore très délicate et peu reproductible.

Des recherches concernant l'*agglutination* et l'*adhérence-disparition* du tréponème permettront peut-être d'étendre encore le champ de détection des anticorps syphilitiques.

Ces différents anticorps suivent les lois générales immunologiques. Ils apparaissent progressivement lors de l'inva-

sion tréponémique, généralement dans l'ordre suivant : antiprotéique, antilipidique, immobilisine. Ils sont tous présents chez les syphilitiques infectés depuis un certain temps. Après traitement, le tréponème ayant disparu, l'organisme gardant le « souvenir » de l'imprégnation antigénique, continuera à élaborer un certain temps les anticorps, mais en quantité de plus en plus faible. Après un temps variable, qui dépendra de la durée de l'infestation initiale, ils disparaîtront totalement ou, du moins, ne seront plus décelables par nos moyens actuels. C'est généralement la réagine qui disparaît la première, puis l'immobilisine et, enfin, l'anticorps antitréponémique de culture, ce schéma pouvant être différent chez les sujets précocement traités.

Notre étude a consisté à comparer les résultats obtenus par les différents tests sur 1.000 sérums posant un problème clinique ou sérologique. Ces sérums, d'après les renseignements fournis, provenaient de :

— Syphilis récentes,

— Syphilis tardives,

— Sujets suspects de syphilis.

1.000 sérums ont donné 11,5 % de résultats discordants entre les deux groupes de tests détectant la réagine et l'immobilisine, sans qu'il y ait nette prédominance de l'un ou de l'autre anticorps;

314 d'entre eux, qui furent testés en outre par la réaction de Kolmer avec antigène tréponème de culture (Pallignost), ont donné 24 % de résultats, où l'un des trois tests était discordant.

Ces résultats discordants ont montré plus fréquemment l'anticorps antiprotéique que l'immobilisine et que la réagine. Le taux des anticorps détectés était généralement faible. Ces sérums provenaient surtout de syphilitiques récents ou de malades traités depuis un certain temps.

Les résultats sérologiques obtenus chez les syphilitiques traités classiquement ou par la pénicilline nous ont permis

de constater que les traitements pénicillinés permettent un retour à la négativité plus rapide que les traitements classiques, surtout chez les syphilitiques récents.

Chez l'animal non infecté par *Treponema cuniculi,* les mêmes tests sérologiques, complétés par des tests allergiques, nous ont permis d'étudier l'évolution des différents anticorps et de retrouver des dissociations sérologiques chez de vieux lapins syphilitiques traités ou chez des animaux inoculés par du tréponème de culture, confirmant ainsi notre interprétation des résultats sérologiques humains.

Il semble donc qu'au lieu de multiplier les techniques permettant de détecter la réagine, il serait préférable de rechercher les autres anticorps pouvant être présents chez le sujet syphilitique.

Mais cette recherche peut entraîner des résultats discordants pour lesquels il ne faut pas voir une différence de spécificité en faveur de l'un des tests, mais une dissociation physiologique normale existant entre les différents anticorps syphilitiques.

Bien entendu, la recherche de la réagine, en particulier par le test quantitatif de Kline, demeure d'un usage courant indispensable. Le test de Nelson, par ses difficultés techniques, doit être *un test d'exception.* Il semble qu'une place importante doive être faite dans l'avenir aux tests utilisant le tréponème de culture comme antigène, si du moins les travaux en cours dans de nombreux Laboratoires en permettent la standardisation.

Ce faisceau de réactions permettrait ainsi de confirmer les constatations cliniques dans les cas très exceptionnels où la sérologie cardiolipidique serait défaillante, mais il repousserait d'autant la constatation d'une guérison, du moins pour ceux qui en exigent la négativation pour critère.

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Reconnaissant envers mes Maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères, et s'ils devaient apprendre la médecine ou recourir à mes soins, je les instruirais et les soignerais sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes. Si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

Vu :
Pour le Doyen :
L'Assesseur,
R. SIGALAS.

Vu, bon à imprimer :
Le Président,
R. PAUTRIZEL.

Vu et permis d'imprimer :
Bordeaux, le 4 Juillet 1955.
Le Recteur,
E. DELAGE.

BIBLIOGRAPHIE

1. Ajello (G.), Portnoy (J.) & Olausky (S.). — *Amer. J. Syph.*, 1954, **38,** 288-294.
2. D'Alessandro (G.) & Dardanoni (L.). — *Riv. Ist. sieroter. ital.*, 1952, **27,** 153-172.
3. D'Alessandro (G.) & Dardanoni (L.). — *Amer. J. Syph.*, 1953, **37,** 137-150.
4. D'Alessandro (G.), Oddo (F. G.) & Dardanoni (L.). — *J. vener. Dis. Inform.*, 1950, **31,** 314-315.
5. Anderson (R. I.), Kent (J. F.) & Sanders (R. W.). — *Amer. J. Syph.*, 1954, **38,** 527-530.
6. Arnold (R. C.) & Mc Leod (C. P.). — *J. vener. Dis. Inform.*, 1951, **32,** 120-122.
7. Bauer (T. J.), Price (E. V.) & Cutler (J. C.). — *Amer. J. Syph.*, 1952, **36,** 309-318.
8. Benazet (F.), Brottes (H.), Thivolet (J.) & Soiiier (R.). — *Ann. Inst. Pasteur*, 1954, **86,** 674-678.
9. Bessemans (A.), Doussy (P.) & Rudder (L. D.). — *Bull. Soc. franç. Derm. Syph.*, 1952, **59,** 252-253.
10. Bessemans (A.) & De Moor (A.). — *Ann. Inst. Pasteur*, 1939, **63,** 569-591.
11. Boak (R. A.) & Miller (J. N.). — *Amer. J. Syph.*, 1954, **38,** 429-433.
12. Boak (R. A.), Miller (J. N.) & Carpenter (C. M.). — *Amer. J. Syph.*, 1954, **38,** 434-436.
13. Bordet (J.) & Gengou (O.). — *Ann. Inst. Pasteur*, 1901, **15,** 289-302.
14. Borel (L. J.). — *C. R. Soc. Biol.* (Paris), 1952, **146,** 32-33.
15. Cain (R. M.). — *Canad. J. publ. Hlth.*, 1953, **44,** 61-66.
16. Calman (R. M.) & Murray (I.). — *Endeavour*, 1951, **10,** 27-32.
17. Charpy (J.) & Ranque (J.). — *Marseille médical*, 1953, **90,** 431-443.
18. Chorpenning (F. W.), Sanders (R. W.) & Kent (J. F.). — *Amer J. Syph.*, 1952, **36,** 401-406.

19. Crampon (P.) & Baelden (J.). — *Ann. Inst. Pasteur Lille*, 1952, **5**, 191-201.
20. Cuny (A.). — Thèse Méd. Bordeaux, 1954.
21. Daguet (G. L.) & Borel (L. J.). — *Bull. Soc. franç. Derm. Syph.*, 1954, **61**, 522-525.
22. Daguet (G. L.) & Fribourg-Blanc (A.). — *Bull. Soc. franç. Derm. Syph.*, 1953, **60**, 29-32.
23. Degos (R.). — *Bull. Soc. franç. Derm. Syph.*, 1941, **48**, 376-388.
24. Degos (R.). — *Rev. Prat.*, 1953, **3**, 2031-2039.
25. Delacrétaz (J.). — *Ann. Derm. Syph.*, 1953, **80**, 501-504.
26. De Lamater (E. D.), Haanes (M.), Wigall (R. H.) & Pillsbury (D. M.). — *J. invest. Derm.*, 1951, **16**, 231-256.
27. De Lamater (E. D.), Saurino (V. R.) & Urbach (F.). — *Amer. J. Syph.*, 1952, **36**, 127-139.
28. Demanche (R.). — Séro-diagnostic de la syphilis. 1 vol., G. Doin, édit., Paris, 1952.
29. Durel (P.). — Le T. P. I. Test de Nelson-Mayer, pp. 277-291. 1 vol., Masson & C^ie^, édit., Paris, 1953.
30. Durel (P.). — *Proph. Sanit. et Morale*, 1954, **26**, 159-179.
31. Durel (P.), Borel (L. J.) & Louis (J.). — Le T. P. I. Test de Nelson-Mayer, pp. 149-158. 1 vol., Masson & C^ie^, édit., Paris, 1953.
32. Durel (P.), Borel (L. J.) & Sausse (A.). — *Amer. J. Syph.*, 1953, **37**, 128-133.
33. Durel (P.) & Sausse (A.). — *Bull. Soc. franç. Derm. Syph.*, 1954, **61**, 139-142.
34. Durel (P.), Sausse (A.) & Borel (L. J.). — *Brit. J. vener. Dis.*, 1952, **28**, 68-79.
35. Durel (P.), Sausse (A.), Collart (P.), Roiron (V.) & Borel (L. J.). — *Proph. antivénér.*, 1951, **23**, 59-76.
36. Eagle (H.). — *J. exper. Med.*, 1932, **55**, 667-681.
37. Eagle (H.) & Hogan (R.). — *J. exper. Med.*, 1940, **71**, 215-229.
38. Eagle (H.) & Steinman (H. G.). — *J. Bact.*, 1948, **56**, 163-176.
39. Edmundson (W. F.), Ackermann (J. H.), Gutierrez-Salinas (E.) & Olansky (S.). — *A. M. A. Arch. Derm. Syph.* (Chicago), 1954, **70**, 298-301.
40. Faure (M.). — *Bull. Soc. Chim. biol.* (Paris), 1949, **31**, 1362-1368.
41. Faure (M.). — *Proph. antivénér.*, 1950, **22**, 550-558.
42. Floch (H.), Sohier (R.), Thivolet (J.) & Rolland (M.). — VI^e^ Congreso Internacional de Leprologia, Madrid, 1953, p. 811.
43. Frazier (C. N.), Bensel (A.) & Keuper (C. S.). — *Amer. J. Syph.*, 1952, **36**, 167-173.

44. Fromm (G.). — *Arztl. Wschr.*, 1954, **9,** 639-641.
45. Gaehtgens (W.) & Otto (A.). — *Med. Klin.*, 1929, **25,** 873-875.
46. Gastinel (P.) & Collart (P.). — *Bull. Soc. franç. Derm. Syph.*, 1951, **58,** 444-447.
47. Gaté (J.), Soihier (R.), Thivolet (J.) & coll. — *J. Méd. Lyon*, 1952, **33,** 707-713.
48. Gaté (J.), Thivolet (J.), Simeray (A.) & Rolland (M.). — *Ann. méd.*, 1953, **54,** 548-633.
49. Hampp (E. G.). — *Publ. Health Rep.*, 1951, **66,** 501-506.
50. Hardy (N.), Bornand (G.) & Durel (P.). — *Bull. Soc. franç. Derm. Syph.*, 1955, **62,** 55-58.
51. Hardy (P. H.) & Hollander (D. H.). — Symposium on Recent Advances in the Study of venereal Diseases, may 1953.
52. Harris (A.), Harding (V. L.) & Bossak (H. N.). — *J. vener. Dis. Inform.*, 1951, **32,** 310-318.
53. Harris (A.), Portnoy (J.), Falcone (V. H.) & Olansky (S.). — *Amer. J. Syph.*, 1953, **37,** 106-111.
54. Joulia (P.) & Pautrizel (R.). — *Bull. Soc. franç. Derm. Syph.*, 1951, **58,** 242-243.
55. Joulia (P.) & Pautrizel (R.). — *Bull. Soc. franç. Derm. Syph.*, 1951, **58,** 243-245.
56. Joulia (P.), Pautrizel (R.), Léglise (F.) & Texier (L.). — Le T. P. I. Test de Nelson-Mayer, pp. 121-130. 1 vol., Masson & C^ie^, édit., Paris, 1953.
57. Joulia (P.), Pautrizel (R.), Texier (L.) & Régnier. — *Bull. Soc. franç. Derm. Syph.*, 1955, sous presse.
58. Joulia (P.), Pautrizel (R.) & Texier (L.). — *Bull. Soc. franç. Derm. Syph.*, 1953, **60,** 394-395.
59. Joulia (P.), Pautrizel (R.) & Texier (L.). — *Bull. Soc. franç. Derm. Syph.*, 1951, **58,** 549-551.
60. Joulia (P.), Pautrizel (R.), Texier (L.), Léonard (P.), Tasei (L.) & Duluc (J.). — *Bull. Soc. franç. Derm. Syph.*, 1953, **60,** 230-235.
61. Joulia (P.), Pautrizel (R.), Texier (L.) & De Seabra (A.). — *Bull. Soc. franç. Derm. Syph.*, 1951, **58,** 399-401.
62. Joulia (P.) & Texier (L.). — *J. Méd. Bordeaux*, 1954, **131,** 951-954.
63. Khan (A. S.), Nelson (R. A.) & Turner (T. B.). — *Amer. J. Hyg.*, 1951, **53,** 296-316.
64. Landsteiner (K.). — *Wien. Klin. Wschr.*, 1909, **22,** 1623-1631.
65. Mc Leod (C. P.) & Arnold (R. C.). — *J. vener. Dis. Inform.*, 1951, **32,** 279-283.
66. Mc Leod (C. P.) & Magnuson (H. J.). — *Publ. Health Rep.*, 1953, **68,** 747-755.

67. Mc Leod (C. P.) & Magnuson (H. J.). — *J. vener. Dis. Inform.*, 1951, **32**, 305-309.
68. Magnuson (H. J.), Eagle (H.) & Fleischman (R.). — *Amer. J. Syph.*, 1948, **32**, 1-17.
69. Magnuson (H. J.), Rosenau (B. J.) & Clark (J. W.). — *Amer. J. Syph.*, 1949, **33**, 308-317.
70. Magnuson (H. J.), Thompson (F. A.) & Mc Leod (C. P.). — *J. immunol.*, 1951, **67**, 41-48.
71. Marie (A.) & Levaditi (C.). — *Ann. Inst. Pasteur*, 1907, **21**, 138-155.
72. Marshak (L. C.) & Rothman (S.). — *Amer. J. Syph.*, 1951, **35**, 35-41.
73. Meinicke (E.). — *Dtsch. Med. Wschr., Leipz., u. Berl.*, 1917, **43**, 797.
74. Miller (G. W.) & Smith (H. B.). — *Amer. J. Syph.*, 1953, **37**, 424-426.
75. Mitra (A. K.), Biswas (S. K.), Sen (S.) & Bhattacharjee (N. C.). — *Brit. J. vener. Dis.*, 1953, **29**, 228-230.
76. Mohr (C. F.), Moore (J. E.), Nelson (R. A.) & Hill (J. H.). — *Amer. J. Syph.*, 1950, **34**, 405-409.
77. Moore (J. E.) & Mohr (C. F.). — *Ann. Int. Med.*, 1952, **37**, 1156-1161.
78. Moore (J. E.) & Mohr (C. F.). — *J. Amer. med. Ass.*, 1952, **150**, 467-473.
79. Nelson (R. A.). — *Presse méd.*, 1952, **60**, 1719-1721.
80. Nelson (R. A.). — *Brit. J. vener. Dis.*, 1952, **28**, 160-168.
81. Nelson (R. A.). — Le T. P. I. Test de Nelson-Mayer, pp. 87-100. 1 vol., Masson & C^ie^, édit., Paris, 1953.
82. Nelson (R. A.). — *Amer. J. Hyg.*, 1948, **48**, 120-132.
83. Nelson (R. A.) & Diesendruck (J. A.). — *J. Immunol.*, 1951, **66**, 667-685.
84. Nelson (R. A.) & Mayer (M. M.). — *J. exp. Med.*, 1949, **89**, 369-393.
85. Nelson (R. A.) & Steinman (H. G.). — *Amer. J. Hyg.*, 1948, **48**, 120-132.
86. Nelson (R. A.), Zheutlin (E. C.), Diesendruck (J. A.) & Austin (P. G. M.). — *Amer. J. Syph.*, 1950, **34**, 101-121.
87. Neuzil (E.). — Thèse Méd., Bordeaux, 1948.
88. Nichols (H. J.) & Hough (W. H.). — *J. Amer. med. Ass.*, 1913, **60**, 108-110.
89. Olansky (S.) & Harris (A.). — *Publ. Hlth. Rep. (Wash.)*, 1954, **69**, 521-526.
90. Olansky (S.), Harris (A.) & Hill (J. H.). — *Amer. J. Syph.*, 1953, **37**, 23-28.
91. Pangborn (M. C.). — *Proc. Soc. exp. Biol. (N.-Y.)*, 1941, **48**, 484-486.
92. Pangborn (M. C.). — *Proph. antivénér.*, 1950, **22**, 532-549.

93. Portnoy (J.) & Olansky (S.). — *Amer. J. Syph.*, 1953, **37**, 413-423.
94. Portnoy (J.), Harris (A.) & Olansky (S.). — *Amer. J. Syph.*, 1953, **37**, 101-105.
95. Pautrizel (R.). — Thèse Sci., Bordeaux, 1948.
96. Pautrizel (R.), Faure (M.) & Szersnovicz (F.). — *Ann. Inst. Pasteur*, 1955 (sous presse).
97. Pautrizel (R.) & Szersnovicz (F.). — *Bull. Soc. Pharm. Bordeaux*, 1954, **92**, 137-140.
98. Pautrizel (R.), Szersnovicz (F.) & Gimenez (A.). — *Bull. Soc. franç. Derm. Syph.*, 1953, **60**, 395-396.
99. Pautrizel (R.), Szersnovicz-Léglise (F.) & Mattern (P.). — *C. R. Acad. Sci. (Paris)*, 1953, **237**, 1813-1815.
100. Pautrizel (R.), Szersnovicz (G.) & Rollet (M.). — *Bull. Soc. Pharm. Bordeaux*, 1954, **92**, 141-143.
101. Puccinelli (V. A.). — *Amer. J. Syph.*, 1951, **35**, 340-349.
102. Puccinelli (V. A.). — Le T. P. I. Test de Nelson-Mayer, pp. 131-148. 1 vol., Masson & C^ie^, édit., Paris, 1953.
103. Puccinelli (V. A.) & Vivarelli (J.). — *G. ital. Derm. Sif.*, 1950, **91**, 529-541.
104. Ranque (J.), Depieds (R.) & Moignoux (J. B.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1952, **146**, 1226-1227.
105. Ranque (J.), Gallais (P.), Depieds (R.) & Moignoux (J. B.). — Le T. P. I. Test de Nelson-Mayer, pp. 171-220. 1 vol., Masson & C^ie^, édit., Paris, 1953.
106. Ranque (J.), Moignoux (J. B.) & Depieds (R.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1952, **146**, 1224-1226.
107. Ranque (J.) & Tramier (G.). — *Bull. Soc. franç. Derm. Syph.*, 1953, **60**, 376-378.
108. Rice (F. A. H.) & Nelson (R. A.). — *J. biol. Chem.*, 1951, **191**, 35-41.
109. Rose (N. R.) & Morton (H. E.). — *Amer. J. Syph.*, 1952, **36**, 17-37.
110. Sausse (A.), Borel (L. J.), Louis (J.) & Pierre (O.). — *Bull. Soc. franç. Derm. Syph.*, 1952, **59**, 59-67.
111. Saurino (V. R.). — *Amer. J. Syph.*, 1953, **37**, 112-127.
112. Thivollet (J.). — *Rev. Hyg. Med. Soc.*, 1954, **2**, 168-172.
113. Thivollet (J.), Floch (H.), Rolland (M.) & Sohier (R.). — Le T. P. I. Test de Nelson-Mayer, pp. 221-223. 1 vol., Masson & C^ie^, édit., Paris, 1953.
114. Thivollet (J.) & Rolland (M.). — *Ann. Inst. Pasteur*, 1952, **83**, 415-417.
115. Thivollet (J.) & Rolland (M.). — *Ann. Biol. Clin.*, 1953, **11**, 332-337.
116. Thivollet (J.) & Rolland (M.). — *Ann. Inst. Pasteur*, 1954, **86**, 109-112.

117. Thivollet (J.), Tarbes (A.) & Gaillard (C.). — *Ann. Inst. Pasteur,* 1954, **87,** 462-465.
118. Thompson (F. A.) & Magnuson (H. J.). — *J. Syph.,* 1951, **35,** 21-34.
119. Touraine (A.). — Thèse Méd., Paris, 1912.
120. Touraine (A.). — *Presse méd.,* 1953, **61,** 77-81.
121. Turner (T. B.). — *J. exp. Med.,* 1939, **69,** 867-889.
122. Turner (T. B.) & Hollander (D. H.). — *Amer. J. Syph.,* 1954, **38,** 371-387.
123. Turner (T. B.) & Hollander (D. H.). — *Bull. Johns Hopk. Hosp.,* 1950, **87,** 505-509.
124. Turner (T. B.), Hollander (D. H.) & Schaeffer (K). — *Bull. Org. mond. Santé.,* 1953, **8,** 7-16.
125. Turner (T. B.) & Nelson (R. A.). — *Trans. Ass. Amer. Phys.,* 1950, **63,** 112-117.
126. Vaisman (A.). — *C. R. Soc. Biol.,* 1951, **145,** 63-64.
127. Vaisman (A.) & Hamelin (A.). — *C. R. Acad. Sci.,* 1952, **234,** 156-158.
128. Vaisman (A.), Hamelin (A.) & Vaisman (H.). — *Presse méd.,* 1954, **62,** 1074-1075.
129. Vernes (A.). — *Presse méd.,* 1919, **34,** 333-334.
130. Vilanova (X.), De Dulanto (F.) & Catasus (J. M.). — *Bull. Soc. franç. Derm. Syph.,* 1954, **61,** 499-502.
131. Wassermann (A.), Neisser (A.) & Bruck (C.). — *Dtsch. med. Wschr., Leipz. u. Berl.,* 1906, **32,** 745-746.
132. Wheeler (A. H.), Van Goor (K.) & Curtis (A. C.). — *Amer. J. Syph.,* 1954, **38,** 437-446.

TABLE DES MATIÈRES

Pages

Introduction 1

PREMIÈRE PARTIE

Les différents anticorps antitréponémiques. Détection et évaluation.

Chapitre premier. — La réagine et la sérologie cardiolipidique 7

I. — Historique 7

II. — Conceptions actuelles 9

a) La réagine est un anticorps 9
b) Les antigènes cardiolipidiques 9
c) Techniques 10
d) Les tests quantitatifs 11

Chapitre II. — Les anticorps antitréponème de culture.. 13

I. — Historique 13

II. — Travaux actuels 14

III. — Technique utilisée 14

Chapitre III. — Le test d'immobilisation du tréponème.... 16

I. — Historique 16

II. — Principe 16

III. — Milieu de survie du tréponème 17

IV. — Orchite aiguë précoce du lapin 19

V. — Réaction 20

VI. — Ce qu'on peut attendre des résultats 23

Conclusions de la première partie 25

Pages

DEUXIÈME PARTIE

Les anticorps au cours de la syphilis humaine.

Avant-Propos 29

I. — Rappel d'immunologie générale 29

II. — Physiologie des anticorps syphilitiques 31

a) Elaboration 31

b) Disparition 31

c) Passage à travers les barrières physiologiques.... 32

III. — Choix des sérums pour lesquels sont recherchés les anticorps 33

Chapitre premier. — Comparaison des résultats obtenus par la sérologie cardiolipidique et le test de Nelson.... 36

I. — Résultats généraux 36

II. — Résultats dans chaque catégorie clinique 38

a) Cas des syphilis récentes 38

b) Cas des syphilis tardives 43

c) Cas des sujets suspects de syphilis 46

III. — Remarques concernant certaines catégories de sujets suspects de syphilis non traitée 55

a) Sujets porteurs de lésions suspectes 55

b) Sujets ayant un proche parent syphilitique 55

c) Dépistage systématique. Son intérêt 58

Chapitre II. — Résultats obtenus par le test de Kolmer utilisant comme antigène la suspension de tréponème de culture (Pallignost) 60

I. — Résultats généraux 60

II. — Résultats dans chaque catégorie clinique 62

a) Cas des syphilis récentes 62

b) Cas des syphilis tardives 63

c) Cas des sujets suspects de syphilis 63

Chapitre III. — Influence de la nature et de la précocité du traitement sur les réactions sérologiques 66

I. — Classification des sérums 66

II. — Expression des résultats 67

Pages

III. — Disparition des anticorps en fonction de la nature du traitement 70

IV. — Disparition des anticorps en fonction de la précocité du traitement 71

V. — Dissociations sérologiques chez les malades traités. 71

Conclusion de la deuxième partie 73

TROISIÈME PARTIE

Les anticorps au cours de la syphilis expérimentale.

Avant-Propos 77

Chapitre premier. — Techniques d'expérimentation 78

Chapitre II. — Les tests sérologiques de la syphilis chez le lapin normal 80

Chapitre III. — Les anticorps chez le lapin syphilisé 82

I. — Anticorps détectés par les tests sérologiques 82

II. — Les tests allergiques 84

Chapitre IV. — Les anticorps chez le lapin syphilitique traité 87

I. — Disparition des anticorps chez le lapin syphilitique traité 87

II. — Tests allergiques chez le lapin syphilitique traité. 89

Chapitre V. — Sensibilisation du lapin a l'une des fractions antigéniques du tréponème 91

Conclusions de la troisième partie 92

Résumé et conclusions générales 93

Bibliographie 97

Bordeaux. — Imp. E. Drouillard, place de la Victoire, 3.